

18

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
—
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
—
PARIS
—

(11) N° de publication : **2 735 774**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **95 07438**

(51) Int Cl⁶ : **C 07 D 295/096**, C 07 D 295/073, 213/16,
A 61 K 31/535, C 07 C 22/04, 25/18

(12)

BREVET D'INVENTION

B1

(54) UTILISATION DE COMPOSES AGONISTES DU RECEPTEUR CB2 HUMAIN POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS IMMUNOMODULATEURS, NOUVEAUX COMPOSES AGONISTES DU RECEPTEUR CB2 ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT

(22) Date de dépôt : 21.06.95.

(30) Priorité :

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : *SANOFI SOCIETE ANONYME*
— FR.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : 27.12.96 Bulletin 96/52.

(45) Date de la mise à disposition du public du brevet d'invention : 12.09.97 Bulletin 97/37.

(72) Inventeur(s) : RINALDI MURIELLE, BARTH FRANCIS, CASELLAS PIERRE, CONGY CHRISTIAN, OUSTRIC DIDIER, BELL MALCOLM R, D AMBRA THOMAS E et PHILION RICHARD E.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche :

(73) Titulaire(s) :

Se reporter à la fin du présent fascicule

(74) Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

FR 2 735 774 - B1



La présente invention a pour objet l'utilisation de composés agonistes sélectifs du récepteur CB₂ humain pour la préparation de médicaments immunomodulateurs. L'invention a également pour objet des nouveaux composés agonistes du récepteur CB₂ humain et les compositions pharmaceutiques les contenant ainsi que les procédés pour leur obtention.

Le Δ^9 -THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985 ; In Marijuana 1984, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

De nombreux articles ont décrit non seulement des effets psychotropes des cannabinoïdes mais aussi une influence de ces derniers sur la fonction immunitaire [HOLLISTER L.E. J. Psychoact. Drugs 24 (1992), 159-164]. La plupart des études in vitro ont montré des effets immunosuppresseurs des cannabinoïdes : l'inhibition des réponse prolifératives des lymphocytes T et des lymphocytes B induites par les mitogènes [Luo, Y.D. et al., Int. J. Immunopharmacol. (1992) 14, 49-56, Schwartz, H. et al., J. Neuroimmunol. (1994) 55, 107-115], l'inhibition de l'activité des cellules T cytotoxiques [Klein et al., J. Toxicol. Environ. Health (1991) 32, 465-477], l'inhibition de l'activité microbicide des macrophages et de la synthèse du TNF α [Arata, S. et al., Life Sci. (1991) 49, 473-479 ; Fisher-Stenger et al. J. Pharm. Exp. Ther. (1993) 267, 1558-1565], l'inhibition de l'activité cytolytique et de la production de TNF α des grands lymphocytes granulaires [Kusher et al. Cell. Immun. (1994) 154, 99-108]. Dans certaines études, des effets d'amplification ont été observés : augmentation de la bioactivité de l'interleukine-1 par les macrophages résidant de souris ou les lignées cellulaires macrophagiques différenciées, due à des niveaux accrus de TNF α [Zhu et al., J. Pharm. Exp. Ther. (1994) 270, 1334-1339 ; Shivers, S.C. et al. Life Sci. (1994) 54, 1281-1289].

Les effets des cannabinoïdes sont dus à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité présents au niveau central (Devane et al., Molecular Pharmacology (1988), 34, 605-613) et périphérique (Nye et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (1985), 234, 784-791 ; Kaminski et al., Molecular Pharmacology (1992), 42, 736-742 ; Munro et al., Nature (1993), 365, 61-65).

Les effets centraux relèvent d'un premier type de récepteur de cannabinoïdes (CB₁) qui est présent dans le cerveau. Par ailleurs, Munro et al. [Nature (1993) 365, 61-65] ont cloné un second récepteur de cannabinoïdes couplé à la protéine G, appelé CB₂, qui est seulement présent à la périphérie et plus particulièrement sur les cellules d'origine immune. La présence de récepteurs aux cannabinoïdes CB₂ sur

les cellules lymphoïdes peut expliquer l'immunomodulation exercée par les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes évoquée ci-dessus.

Les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes connus jusqu'à présent sont des agonistes mixtes, c'est-à-dire qu'ils agissent aussi bien sur les récepteurs centraux (CB₁) que sur les récepteurs périphériques (CB₂). Il en résulte que si l'on veut
5 traiter le système immunitaire avec les agonistes connus des récepteurs aux cannabinoïdes, on a toujours un effet secondaire non négligeable, qui est l'effet psychotrope.

Les brevets suivants décrivent des agonistes non sélectifs : EP 0 570 920,
10 WO 94-12466 qui décrit l'anandamide, US 4 371 720 qui décrit le CP 55940.

Par ailleurs, le récepteur CB n'étant connu que depuis 1993, les nombreux brevets concernant des composés cannabinoïdes ne donnent aucune indication sur leur sélectivité. Parmi ces brevets, on peut citer notamment les brevets US 5 081 122,
15 US 5 292 736, US 5 013 387, EP 0 444 451 qui décrivent des composés ayant une structure indolique ou indénique.

D'autres dérivés d'indole à activité cannabinoïde sont décrits dans J.W. Huffman et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.* (1994), 4, 563.

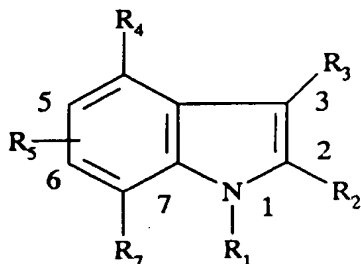
On a maintenant trouvé que les agonistes spécifiques du récepteur CB₂ humain ayant une affinité élevée pour ledit récepteur sont de puissants immuno-
20 modulateurs qui peuvent être utilisés sans risque de l'effet secondaire indiqué ci-dessus.

Dans la présente description, on désigne par "affinité élevée pour le récepteur CB₂ humain" une affinité caractérisée par une constante d'affinité inférieure ou égale à 10 nM et par "spécifique" les composés dont la constante d'affinité pour le
25 récepteur CB₂ est au moins 30 fois inférieure à la constante d'affinité pour le récepteur CB₁ et pour lesquels la constante d'affinité pour le récepteur CB₁ est supérieure ou égale à 100 nM. De plus, la spécificité des composés de l'invention se manifeste également vis-à-vis d'autres récepteurs ; les composés de l'invention ont en effet une constante d'inhibition pour des récepteurs humains autres que les
30 récepteurs aux cannabinoïdes supérieure à 1 μ M.

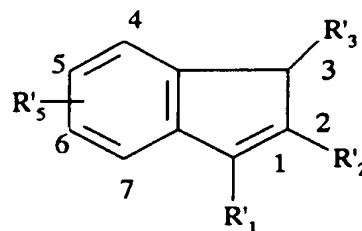
Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB₂ humain pour la préparation de médicaments immunomodulateurs.

A titre d'exemples d'agonistes spécifiques du récepteur CB₂ qui conviennent aux fins de l'invention on peut citer les composés de formules (I) et (I') ci-après.

Les composés qui conviennent aux fins de l'invention sont les composés de formules (I) ou (I') ci-après, sous la forme d'énantiomères purs ou sous la forme de racémiques :



(I)



(I')

dans lesquelles :

- R_1 représente un groupe choisi parmi les groupes $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$;
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$; $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ et $-\text{COR}_8$;
- 10 - R'_1 représente le groupe $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ ou le groupe $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$;
- R_2 et R'_2 représentent l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4) alkyle ;
- R_3 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4) alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$; $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ ou $-\text{COR}_8$;
- 15 - R'_3 représente le groupe $=\text{CR}_6\text{R}_8$;
- R_4 a l'une des significations données pour R_5 ou représente un groupe $-\text{COR}_8$;
- R_5 représente l'hydrogène, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-\text{CF}_3$, un groupe $-\text{OCF}_3$, un (C_1-C_4) alkylthio ;
- R'_5 a l'une des significations données pour R_5 et est en position 5 ou 6 du cycle indène ;
- 20 - R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4) alkyle ;
- R'_6 représente un (C_1-C_4) alkyle ;
- R_7 a l'une des significations données pour R_5 ou bien R_7 et R_9 constituent ensemble un groupe $-\text{Y}-\text{CH}_2-$ lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y ;
- 25 - R_8 représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4) alkyle ou un (C_1-C_4) alcoxy ; un polycycle choisi parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle,

un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, ou un imidazol-1-yle ;

- 5 R₁₀ et R₁₁ ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes -CH₂-O-CH₂-CR₁₂R₁₃- et -(CH₂)_p-CR₁₂R₁₃-, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R₁₂ et R₁₃ est lié à l'atome d'azote ;
 - R'₁₁ représente un (C₁-C₄)alkyle
 ou bien R'₁₁ et R'₆ constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe
 10 choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle ;
 - R₁₂ et R₁₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
 - n est 2, 3, 4 ou 5 ;
 15 - p est 2 ou 3 ;
 - Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène ;
 - Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène ;
 à la condition que dans la formule (I) un et un seul des substituants R₁, R₃ ou R₄ représente le groupe -COR₈ et que :
 20 * lorsque R₁ représente -COR₈, alors R₃ représente le groupe -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ou le groupe -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ et R₄ a l'une des significations données pour R₅ ;
 * lorsque R₃ représente -COR₈, alors R₁ représente un groupe choisi parmi les groupes -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ; -CHR₉CH₂NR'₆R'₁₁ ;
 25 -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ ou -(CH₂)_nZ ; R₄ a l'une des significations données pour R₅ et au moins l'un des groupes R₄, R₅ et R₇ représente l'hydrogène ;
 * lorsque R₄ représente -COR₈, alors R₁ représente un groupe choisi parmi les groupes -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ; -CHR₉CH₂NR'₆R'₁₁ ;
 30 -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ ou -(CH₂)_nZ et R₃ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle,
 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.
 Parmi les composés de formule (I) et (I'), on préfère ceux dans lesquels R₂ ou R'₂ représente l'hydrogène ou le groupe méthyle.
 Des composés de formules (I) et (I') préférés comprennent également ceux dans
 35 lesquels R₈ représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un

groupe imidazol-1-yle ; un groupe naph-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.

Les composés de formules (I) et (I') dans lesquels R₅ ou R'₅ représente l'hydrogène sont également des composés préférés selon l'invention.

- 5 De même, les composés de formules (I) et (I') dans lesquelles -NR'₆R'₁₁ représente un groupe morpholin-4-yle sont également des composés préférés.

Des composés de formule (I) particulièrement préférés sont ceux dans lesquels :

- R₂ représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R₈ représente un groupe naph-1-yle non substitué ou substitué en position 4
- 10 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe naph-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.
- R₅ représente l'hydrogène ;
- -NR'₆R'₁₁ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- 15 - R₁, R₃, R₄ et R₇ étant tels que définis précédemment.

Des composés de formule (I') particulièrement préférés sont ceux dans lesquels :

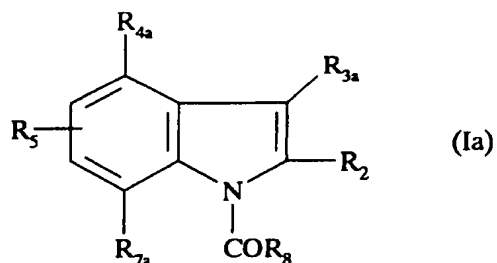
- R'₂ représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R₈ représente un groupe naph-1-yle non substitué ou substitué en position 4
- 20 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe naph-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;
- R'₅ représente l'hydrogène ;
- -NR'₆R'₁₁ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R'₁ et R'₃ étant tels que définis précédemment.

- 25 Parmi les composés de formules (I) et (I') ci-dessus, ceux dans lesquels R₂ et R'₂ sont un groupe méthyle, sont tout particulièrement préférés.

Les composés de formule (I) sont des dérivés d'indoles substitués en position 1, 3 ou 4 par un groupe acyle (-COR₈). Selon la position du groupe acyle, les composés de formule (I) peuvent être divisés en trois sous-familles de composés

30 répondant respectivement aux formules (Ia), (Ib) et (Ic) ci-après.

Les indoles acylés en position 1 sont les composés de formule (Ia) :

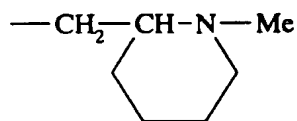
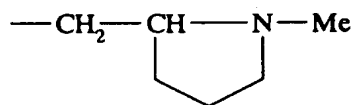
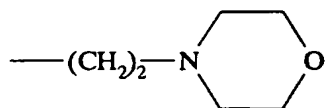


dans laquelle :

- 5 - R_{3a} représente le groupe -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ou le groupe -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ ;
- R_{4a} représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF₃, un groupe -OCF₃ ou un (C₁-C₄)alkylthio ;
- R_{7a} représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF₃, un groupe -OCF₃ ou un (C₁-C₄)alkylthio ;
- 10 - R₂, R₅, R₈, R₆, R'₆, R₁₀, R₁₁ et R'₁₁ sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

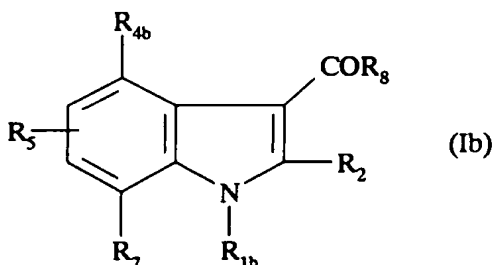
Les dérivés d'indole de formule (Ia) préférés sont les composés dans lesquels :

- R₂ est l'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- 15 - R_{3a} est l'un des groupes ci-après :



- R_{4a}, R₅, R_{7a} sont chacun l'hydrogène.

Les indoles acylés en position 3 sont les composés de formule (Ib) :

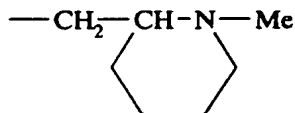
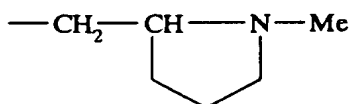
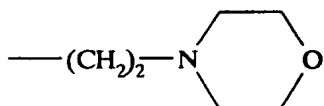


dans laquelle :

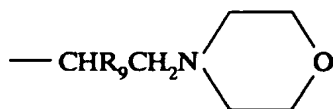
- 5 - R_{1b} représente un groupe de formule $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-\text{CF}_3$, un groupe $-\text{OCF}_3$ ou un (C_1-C_4) alkylthio ;
- R_2 , R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R'_6 , R'_{11} , n , Z , R_7 et R_8 étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).
- 10

Les dérivés d'indole de formule (Ib) préférés sont les composés dans lesquels :

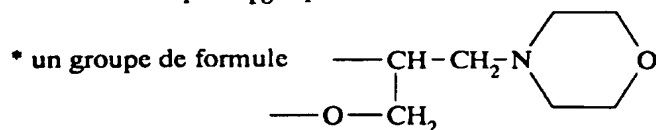
- R_{1b} représente un groupe choisi parmi :



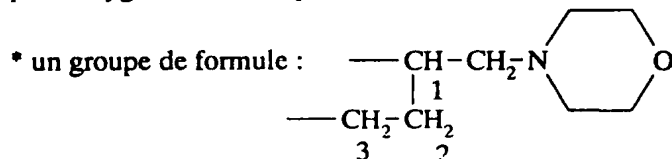
- 15 ou bien R_{1b} représente un groupe :



dans lequel R₉ forme avec R₇, un groupe -Y-CH₂- dans lequel Y est O ou -CH₂- de telle sorte que R_{1b} représente :



dans lequel l'oxygène est lié en position 7 de l'indole ; ou



5

dans lequel le carbone C₃ est lié en position 7 de l'indole ;

* R₂ représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;

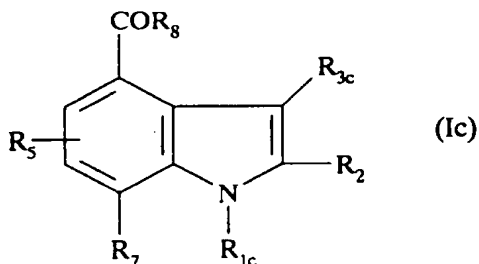
– R₈ représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un

10

groupe benzofur-7-yle ;

– R_{4b}, R₅ et R₇ sont tels que définis précédemment.

Les indoles acyclés en position 4 sont les composés de formule (Ic) :



15

dans laquelle :

– R_{1c} représente un groupe de formule -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁, -(CH₂)₂NR₆R₁₁, -CHR₉CH₂NR₆R₁₁ ou -(CH₂)_nZ ;

– R_{3c} représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

– R₂, R₅, R₇, R₈ sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

20

Les dérivés d'indole de formule (Ic) préférés sont les composés dans lesquels :

– R_{3c} et R₅ représentent chacun l'hydrogène ;

– R_{1c}, R₂, R₇, R₈ étant tels que définis précédemment.

Des composés particulièrement préférés de formule I sont :

* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

5 * le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole.

Les composés de formules (I) et (I') selon l'invention peuvent être obtenus par différents procédés de synthèse faisant appel notamment à des étapes d'addition d'un groupe alkylamino, d'acylation et de cyclisation bien connues de l'homme du
10 métier.

Des procédés particulièrement appropriés pour l'obtention des composés de l'invention sont décrits par exemple dans les brevets NL 73 09 094, US 5 109 135, US 4 939 138, US 5 081 122, US 4 840 950, EP 0 278 265, US 5 292 736 et US 4 581 354.

15 Ces procédés sont rappelés brièvement ci-après.

Ainsi les composés de formule (Ia) peuvent être obtenus par le procédé A représenté sur le Schéma I ci-après.

Ce procédé A, qui est décrit dans le brevet NL 73 09 094 consiste :

1/ à faire réagir une hydrazine de formule (1) avec une cétone de formule
20 $R_2COCH_2R_{3a}$ dans laquelle R_2 et R_{3a} sont tels que définis précédemment pour former un composé de formule (2) ;

2/ à acyler le composé de formule (2) ainsi obtenu pour former un composé de formule (Ia) ;

3/ à transformer éventuellement le composé de formule (Ia) ainsi obtenu en l'un de
25 ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'étape 1/ du procédé A est une réaction de Fischer, qui est avantageusement réalisée dans un solvant inerte tel que le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol ou l'acide acétique en présence d'un catalyseur acide tel que l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide acétique glacial, le chlorure de zinc et à une température
30 comprise entre 20°C et 150°C.

L'étape 2/ du procédé A est une réaction d'acylation qui est avantageusement effectuée avec un halogénure d'acide de formule R_gCOX , en présence d'une base, telle qu'un hydroxyde, un hydruure, un amidure ou un alcoolate de métal alcalin dans un solvant organique inerte. Des solvants organiques appropriés pour ce type
35 de réaction sont par exemple, le toluène, le xylène, le DMF. La réaction peut être effectuée entre 0° C et le point d'ébullition du solvant utilisé.

Les composés de formule (Ia) peuvent aussi être obtenus par le procédé A₁ représenté sur le schéma II.

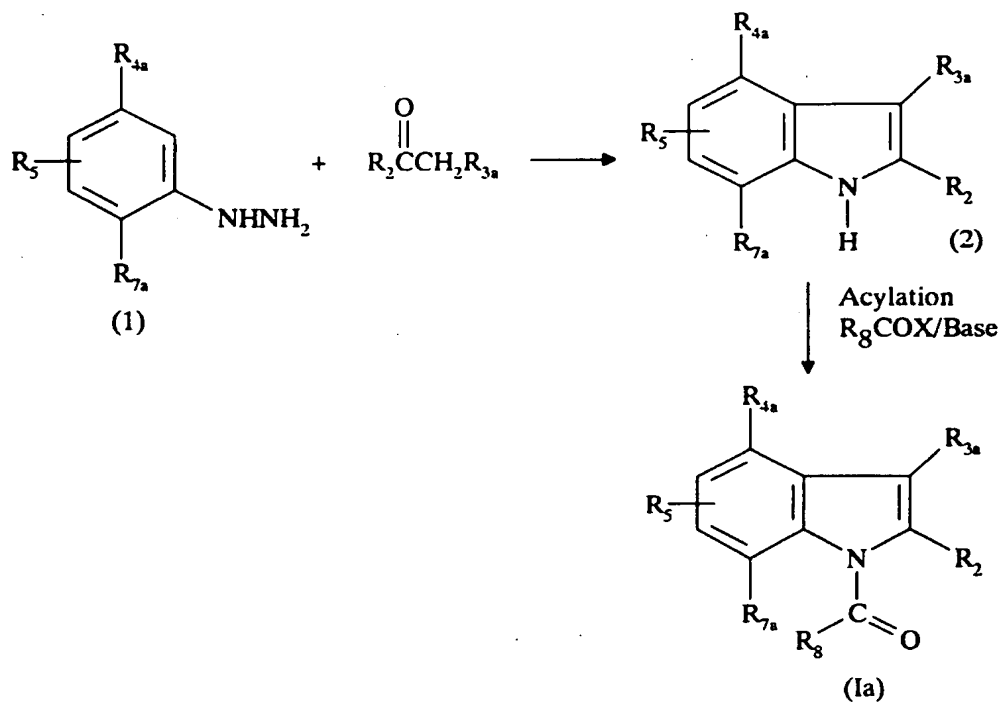
Ce procédé A₁ consiste :

- 1/ à faire réagir un composé de formule (3) successivement avec un hydruide de métal alcalin, tel que par exemple l'hydruide de sodium puis avec NH₂Cl pour former l'hydrazine substituée de formule (4) ;
- 2/ à faire ensuite réagir l'hydrazine ainsi obtenue avec une cétone de formule R₂COCH₂R_{3a} pour former par cyclisation un composé de formule (Ia) ;
- 3/ éventuellement à transformer le composé de formule (Ia) ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

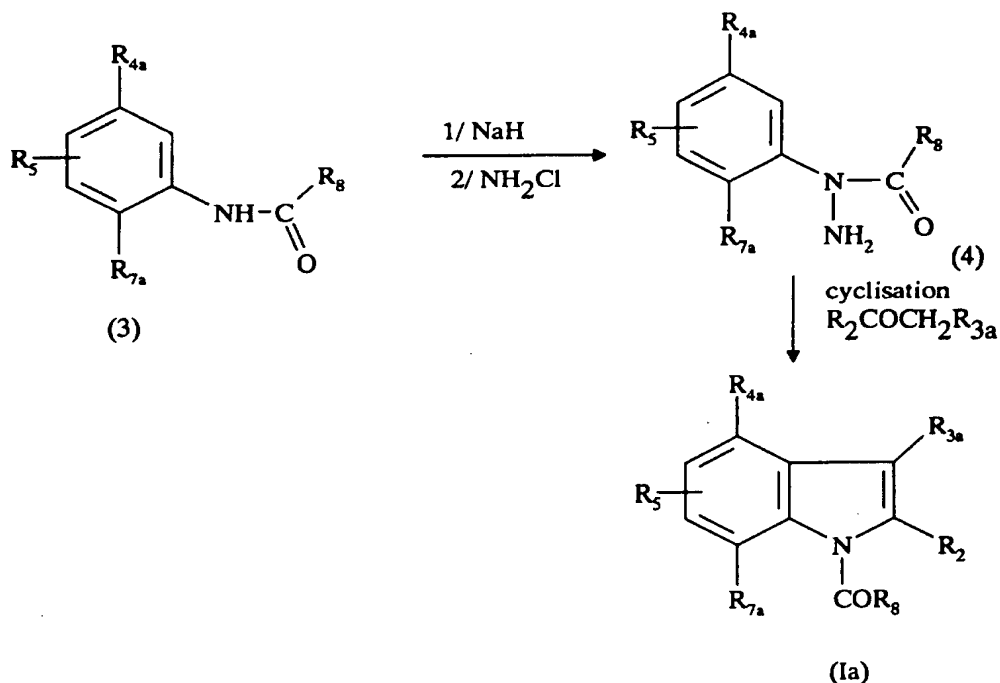
L'étape 1/ du procédé A₁ est avantageusement réalisée dans un solvant inerte, tel que par exemple l'éther éthylique ou le THF, à la température de 25° C.

L'étape 2/ du procédé A₁ est une cyclisation qui est réalisée dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment pour l'étape 1/ du procédé A.

SCHEMA I (PROCEDE A)



SCHEMA II
(PROCEDE A₁)



- 5 Les composés de formule (Ib) dans laquelle R_{1b} est un groupe choisi parmi $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ ou $-(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ peuvent être obtenus par le procédé B/ représenté sur le schéma III ci-après.
- Ce procédé, qui est décrit notamment dans le brevet US 4 581 354, consiste :
- 1/ à faire réagir un dérivé d'indole de formule (5), convenablement substitué en position 2 par un groupe R_2 tel que défini précédemment avec un halogénure d'alkylamine de formule $\text{XCH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $\text{X}(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ ou $\text{X}(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ dans laquelle R_6 , R_{10} , R_{11} , R'_6 , R'_{11} , n et Z sont tels que définis précédemment et X représente un atome d'halogène, par exemple le chlore ou le brome, pour former un composé de formule (6) dans laquelle R_1 est le groupe $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ ou $(\text{CH}_2)_n\text{Z}$;
- 2/ à soumettre le composé de formule (6) ainsi obtenu à une acylation avec un halogénure d'acide de formule $\text{R}_8\text{-CO-X}$ dans laquelle X est un halogène, par exemple le chlore ou le brome et R_8 est tel que défini précédemment pour former un composé de formule (Ib).

3/ éventuellement à transformer le composé de formule (Ib) ainsi obtenu en l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

L'étape 1/ du procédé B est avantageusement réalisée en présence d'une base dans un solvant organique inerte dans les conditions de réaction.

- 5 A titre d'exemple de base, on peut utiliser un carbonate de métal alcalin, tel que le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium, un hydruure, tel que l'hydruure de sodium ou un hydroxyde de métal alcalin, tel que l'hydroxyde de potassium. On préfère utiliser tout particulièrement l'hydroxyde de potassium.

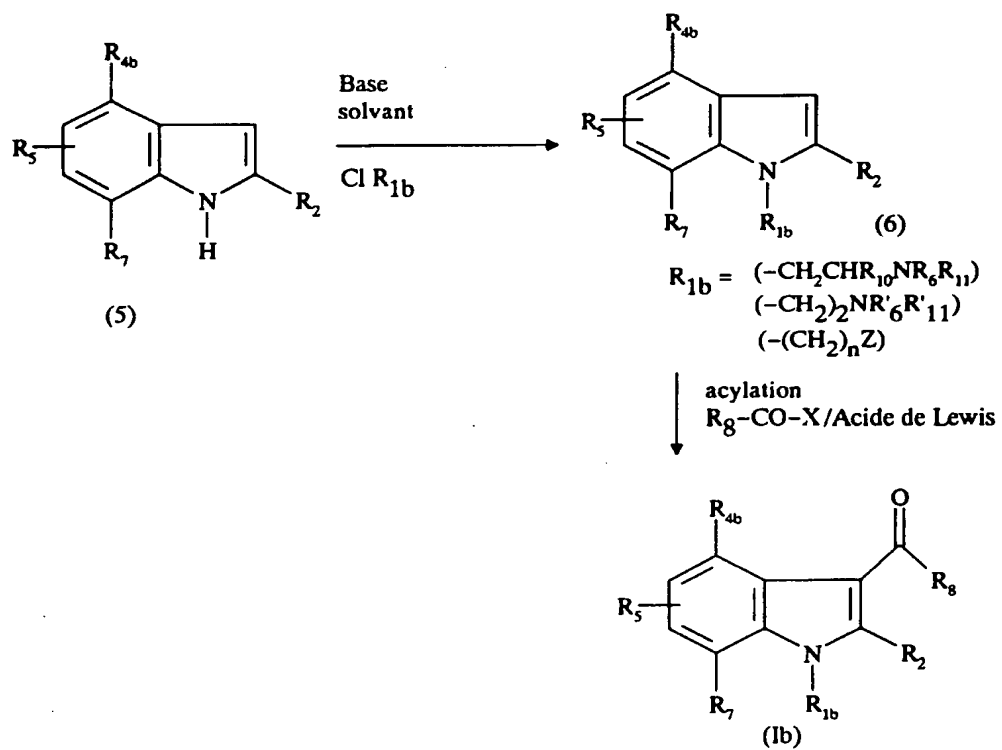
- 10 Comme solvants, on peut utiliser par exemple le toluène, le diméthylformamide (DMF) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO), ce dernier étant préféré. La réaction est réalisée entre 0° C et la température d'ébullition du solvant.

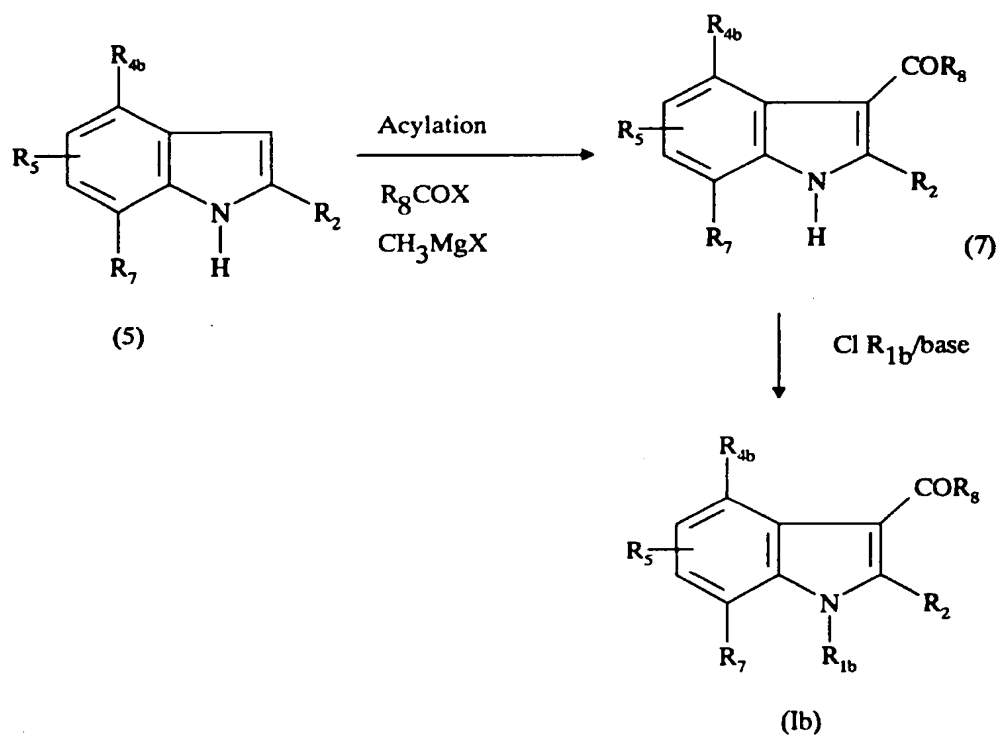
L'étape 2/ du procédé B est une acylation par réaction de Friedel et Crafts, réalisée en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure d'aluminium dans un solvant inerte tel que le dichloro-1,2-éthane ou le disulfure de carbone.

- 15 Selon une variante également décrite dans le brevet NL 73 08 094 (Procédé B₁ représenté sur la Schéma IV) on procède d'abord à une acylation du composé (5) par réaction avec un halogénure de méthylmagnésium et un halogénure d'acide de formule R_gCOX dans l'éther pour former le composé (7), puis on procède à l'addition du substituant R_{1b} par réaction du composé (7) avec le chlorure
20 d'alkylamine en présence d'une base dans des conditions analogues à celles décrites ci-dessus pour l'étape 2/ du procédé A.

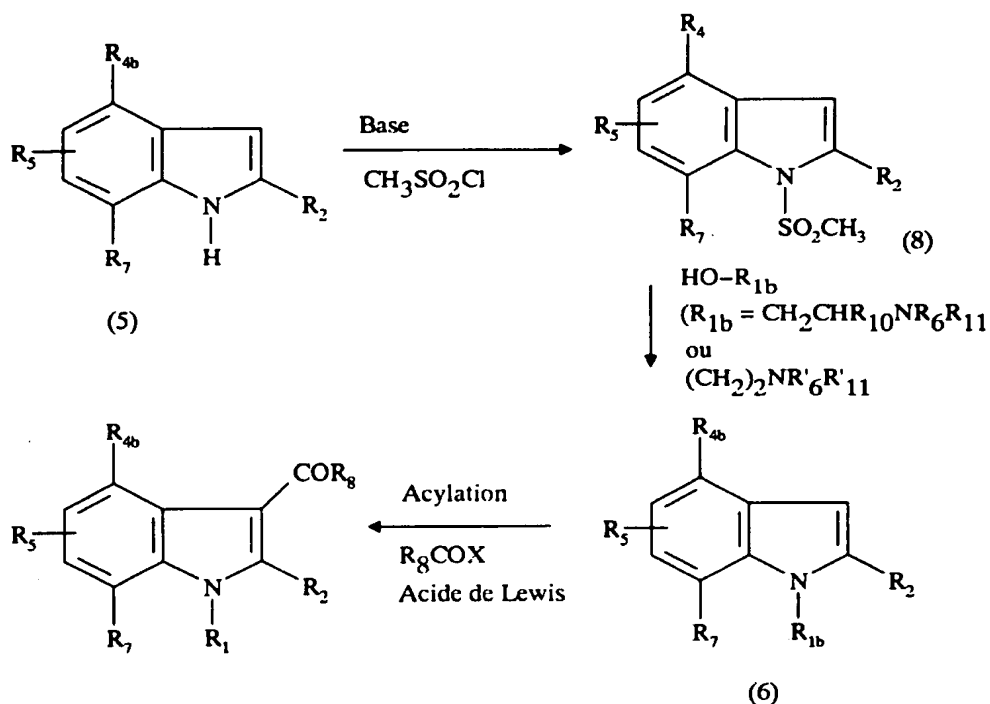
- Selon une autre variante décrite dans le brevet EP 0 444 451 (Procédé B₂ représenté sur le schéma V), on traite le composé (5) en utilisant une base, telle que l'hydruure de sodium ou K₂CO₃, puis on le fait réagir avec le chlorure de mésyle
25 pour donner le composé (8). On procède alors à l'addition du substituant R_{1b} par réaction du composé (8) avec une hydroxylalkylamine de formule R_{1b}OH. Le composé (6), ainsi obtenu, subit en dernier lieu une acylation pour donner le composé Ib.

SCHEMA III
(PROCEDE B)



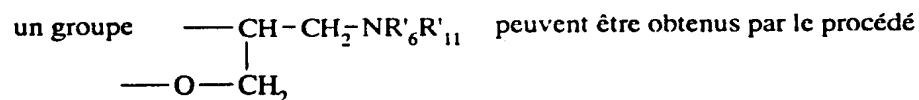
SCHEMA IV
(PROCEDE B₁)

SCHEMA V
(PROCEDE B₂)



5

Les composés de formule (Ib) dans laquelle R_{1b} est un groupe $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ et R_9 forme avec R_7 un groupe $-\text{CH}_2-\text{O}$, de telle sorte que R_{1b} représente :



10

B_3 représenté sur le schéma VI.

Ce procédé qui est décrit notamment dans les brevets US 5 109 135 et US 4 939 138, consiste à :

- 1/ à chauffer un mélange du composé (1) et de carbonate de potassium avec de l'épichlorhydrine afin d'obtenir le composé (2).
- 2/ à faire réagir le composé (2) avec une amine appropriée de formule $\text{HNR}'_6\text{R}'_{11}$ pour donner le composé (3).
- 3/ à oxyder le composé (3) pour obtenir le composé (4).

15

- 4/ à réduire puis cycliser le composé (4) en présence d'un catalyseur comme le platine pour donner le composé (5).
- 5/ à faire réagir le composé (5) avec un nitrite de métal alcalin dans un milieu aqueux acide à une température comprise entre 0°C et 10°C pour donner le composé (6).
- 6/ à réduire le composé (6) obtenu par l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique ou par un hydruure d'aluminium de métal alcalin comme l'hydruure d'aluminium et de lithium dans un solvant inerte comme le tétrahydrofurane (THF) à une température comprise entre 0° et la température d'ébullition du solvant utilisé.

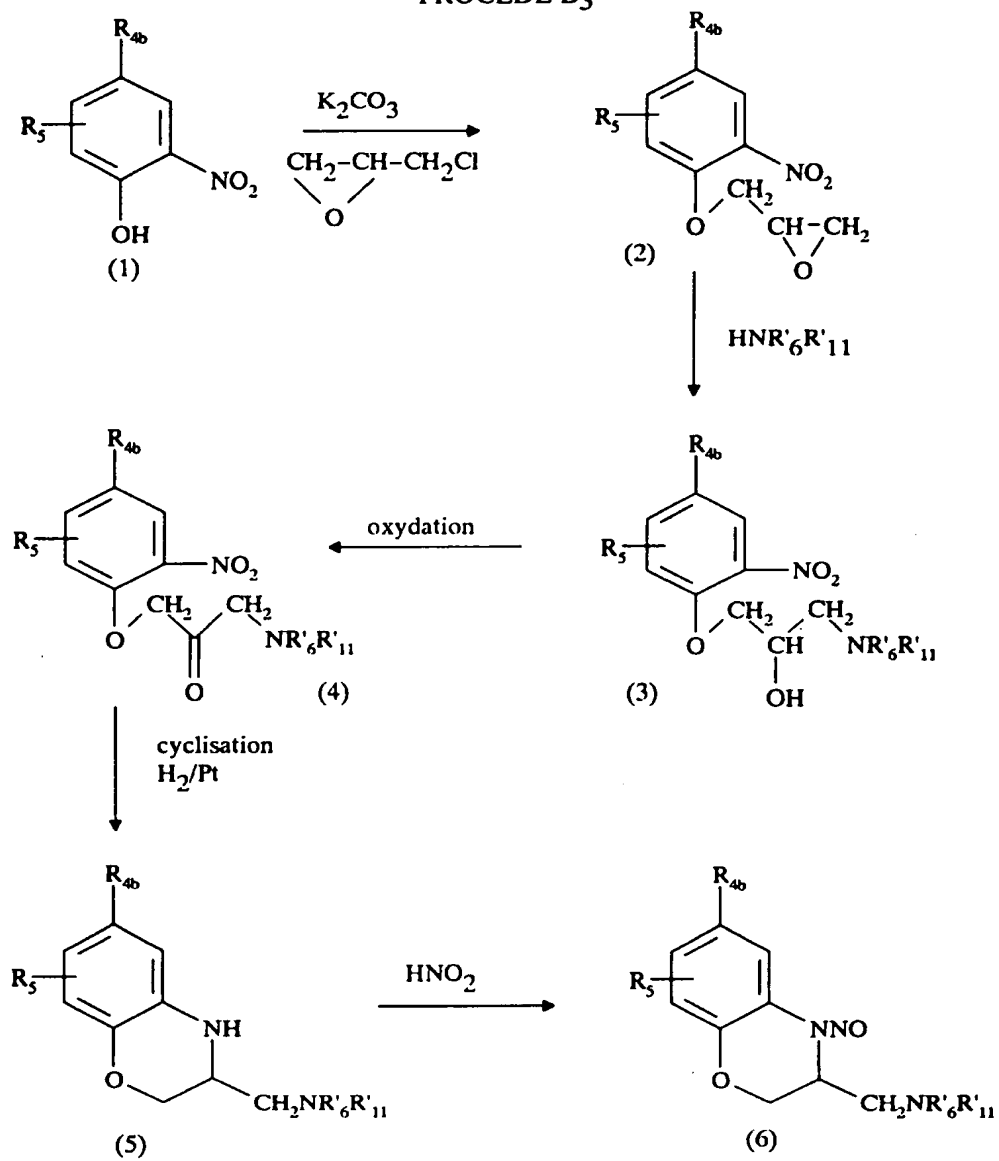
A partir du composé (7) ainsi obtenu, il existe deux voies pour préparer les composés de formule (Ib), notées voies I et II.

15 La voie I consiste à :

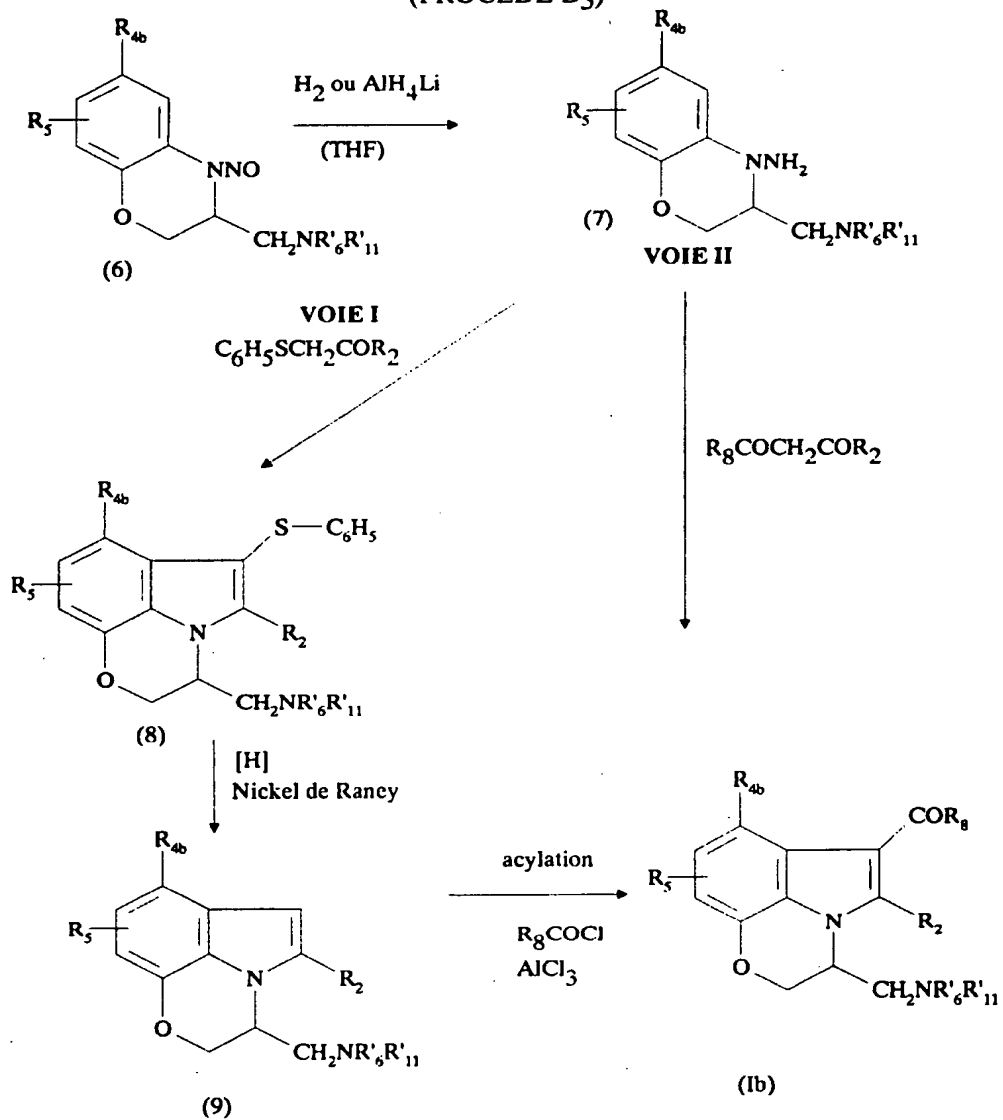
- 7/ à préparer le composé (8) à partir du composé (7) en utilisant la synthèse d'indole de Fisher c'est-à-dire en faisant réagir ce dernier composé avec une cétone de formule $C_6H_5SCH_2COR_2$. Cette réaction s'effectue à une température comprise entre 20 et 150° C dans un solvant organique inerte comme le méthanol en présence d'un catalyseur acide, comme l'acide sulfurique ou l'acide acétique glacial qui est généralement préféré.
- 8/ à éliminer le groupement thiophényle du composé (8), en chauffant ce dernier dans un solvant organique en présence de Nickel de Raney à la température de reflux du solvant organique pour obtenir le composé (9).
- 9/ à obtenir le produit final (Ib) en faisant réagir le composé (9) avec un halogénure d'acide de forme R_gCOCl en présence d'un acide de Lewis comme le chlorure d'aluminium et dans un solvant organique inerte.

Voie II :

- Cette voie est une façon directe de préparer le composé de formule Ib : elle consiste à faire réagir le composé (7) avec une dicétone de formule $R_gCOCH_2COR_2$ en utilisant la réaction de Fischer décrite à l'étape 7/ de la voie I. Pour obtenir le composé (Ib) sous forme optiquement pure, on effectue la résolution des énantiomères du composé (5), selon le procédé décrit dans le brevet US 4 939 138.

SCHEMA VI
PROCEDE B₃

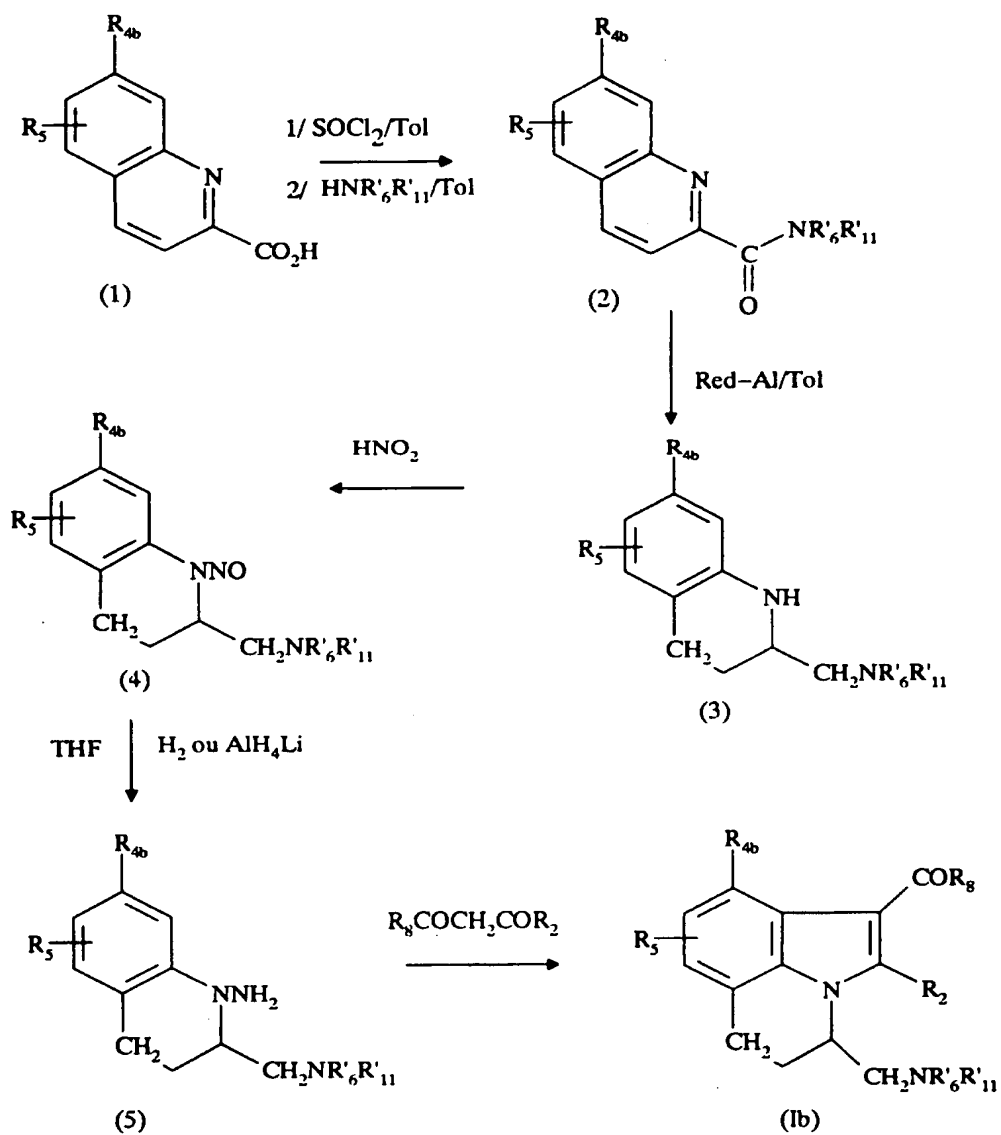
SUITE SCHEMA VI
(PROCEDE B₃)



Les composés de formule Ib dans laquelle R_{1b} est un groupe $-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ et R_9 forme avec R_7 un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ de telle sorte que R_{1b} représente un groupe $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ peuvent être obtenus par le

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2$

- 5 procédé B₄ représenté sur le schéma VII.
- Ce procédé consiste à :
- 1/ faire réagir l'acide quinaldique avec le chlorure de thionyle dans le toluène, puis à ajouter au mélange un composé de formule $\text{HNR}'_6\text{R}'_{11}$ pour donner le composé (2).
- 10 2/ à réduire le composé (2) dans le toluène en présence d'un catalyseur Red. Al pour donner le composé (3), puis,
- 3/ à traiter le composé (3) comme dans le procédé précédent B₃ (étape 5 et suivantes) pour obtenir le composé de formule Ib.
- Les deux premières étapes du procédé B₄ sont décrites par Stanton et al (J. Med. Chem. (1983), 26, 986-989).
- 15

SCHEMA VII
(PROCEDE B₄)

Les composés de formule (Ic) dans laquelle R_{1c} représente un groupe $-CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$, $-(CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $-(CH_2)_nZ$ et R_{2c} et R_{3c} sont l'hydrogène, peuvent être obtenus par le procédé C (schéma VIII).

5 Ce procédé, qui est décrit notamment dans les brevets US 4 840 950 et EP 0 278 265, consiste :

1/ à faire réagir un halogénure de 2-méthyl-3-nitrobenzoyle de formule (1) avec un composé de formule R_8H dans laquelle R_8 est défini tel que précédemment, pour former un composé de formule (2),

10 2/ à faire réagir le composé de formule (2) ainsi obtenu avec le diméthyl acétal de diméthyl formamide pour donner le composé (3).

3/ à cycliser le composé de formule (3) ainsi obtenu pour former un composé de formule (4).

4/ à faire réagir le composé (4) ainsi obtenu avec un composé halogéné de formule XR_{1c} dans laquelle R_{1c} est tel que défini précédemment pour former le composé de formule (5).

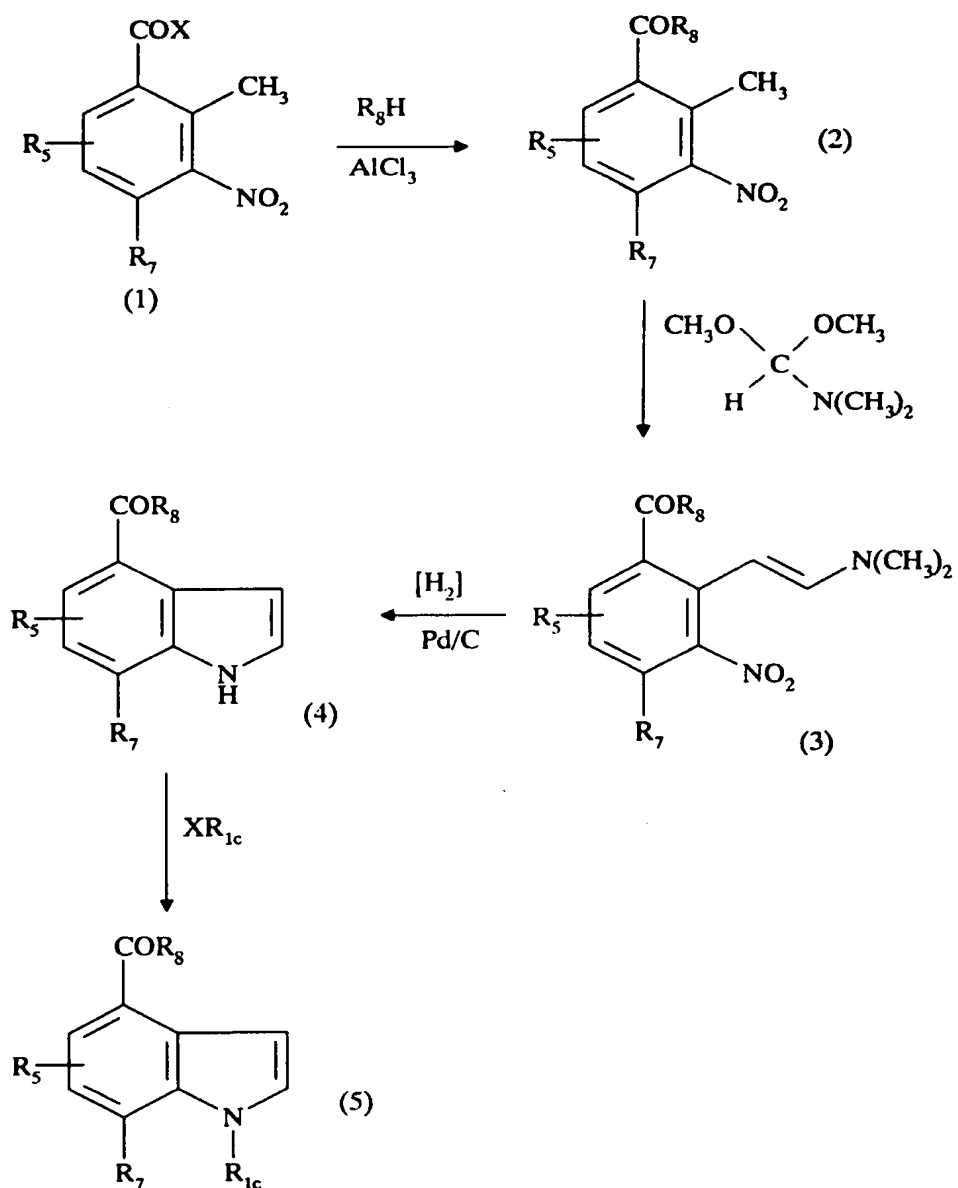
L'étape 1 du procédé C est une réaction de Friedel-Crafts qui est réalisée dans un solvant organique inerte tel que le dichlorure de méthylène en présence de chlorure d'aluminium. Il est préférable d'apporter les réactifs ensemble à température ambiante puis de chauffer le mélange jusqu'au point d'ébullition du solvant.

L'étape 2 du procédé C est effectuée préférentiellement par chauffage sous reflux d'une solution de composé de formule (2) avec un excès de 2 à 4 moles de diméthyl acétal/diméthyl formamide dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou le dioxane.

25 L'étape 3 du procédé C est une réaction de cyclisation du composé (3) qui est avantageusement réalisée dans un solvant organique inerte tel que l'acétate d'éthyle ou l'éthanol à température ambiante. La réaction est effectuée sous une pression en hydrogène de 50 à 100 p.s.i.g.. Les catalyseurs généralement utilisés pour ce type de réaction sont le Nickel de Raney et le palladium sur charbon.

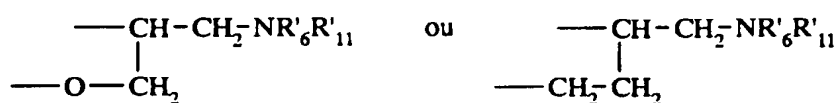
30 L'étape 4 du procédé C fait réagir le composé (4) avec le composé XR_{1c} approprié en présence d'une base forte, telle qu'un hydrure de sodium. La réaction est avantageusement effectuée dans un solvant organique inerte tel que le DMF à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé.

SCHEMA VIII
(PROCEDE C)



Les composés de formules Ib et Ic, respectivement indoles acylés en position 3 et en position 4 dans lesquelles R_{1b} et R_{1c} représentent le groupe

$-\text{CHR}_9\text{CH}_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$, R_7 et R_9 forment un groupe $-\text{Y}-\text{CH}_2-$ dans lequel Y est O ou $-\text{CH}_2-$ de telle sorte que R_{1c} représente :



5

peuvent être obtenus par le procédé C_1 schéma IX.

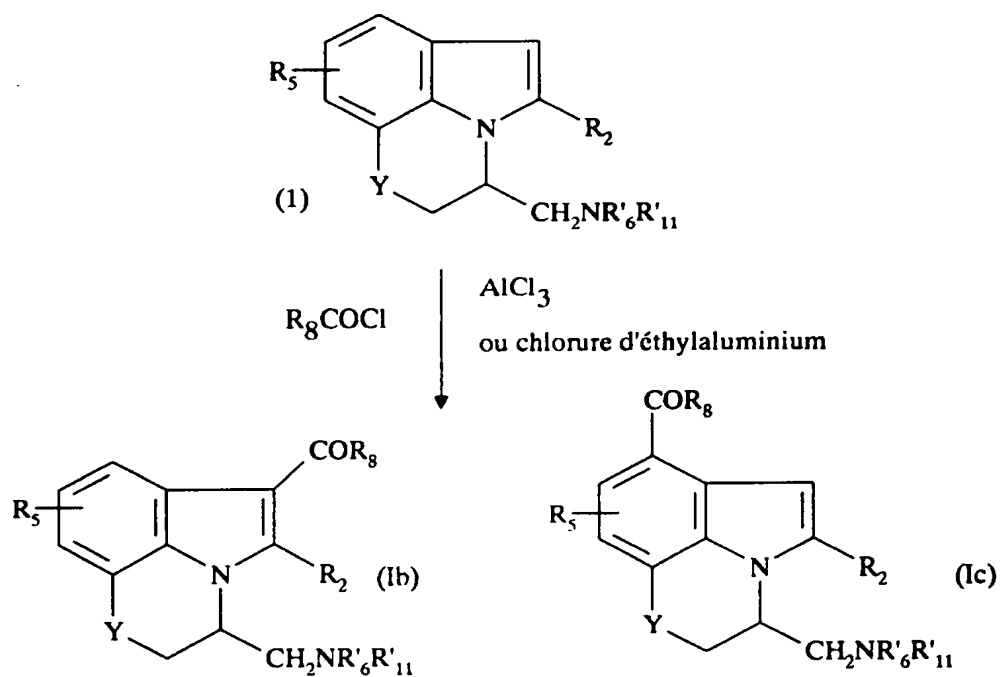
Ce procédé consiste à acyler le composé (1) avec un halogénure d'acide R_8COCl en présence d'un acide de Lewis comme le chlorure d'aluminium en excès ou le chlorure d'éthylaluminium. On obtient les indoles acylés en position 3 et 4 qui sont

10

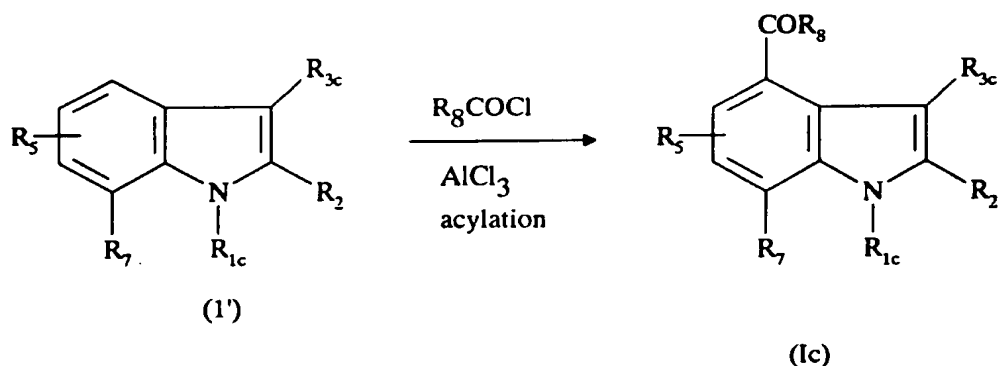
ensuite séparés.

Les composés de formule (Ic) dans laquelle R_{3c} est un (C_1-C_4) alkyle peuvent être obtenus par le procédé C_2 schéma X qui consiste à acyler les composés de formule (1') en utilisant les conditions opératoires du procédé B de façon modérée.

Le procédé C_1 pour lequel Y est O est décrit dans le brevet US 4 939 138.

SCHEMA IX
(PROCEDE C₁)

SCHEMA X
(PROCEDE C₂)



5

Les composés de formule (I') peuvent être obtenus par le procédé D représenté sur le schéma XI.

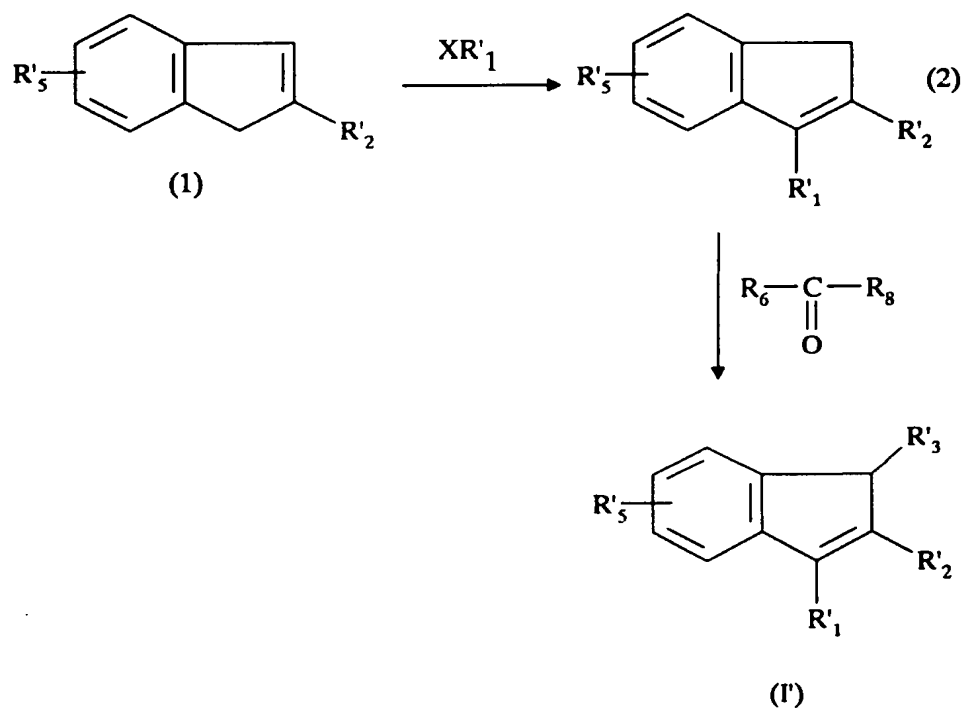
Ce procédé, qui est décrit notamment dans le brevet US 5 292 736, consiste :

- 1/ à traiter un indène de formule (1) avec une base forte telle que le n-butyllithium sous atmosphère inerte et dans un solvant inerte à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant, puis à faire réagir le composé obtenu avec un halogénure approprié de formule XR'₁, en proportion équimolaire, à une température comprise entre 0° C et la température d'ébullition du mélange et sous une atmosphère inerte pour donner le composé (2).
- 2/ à traiter le composé (2) par une base forte telle que le méthylate de sodium puis à faire réagir ledit composé avec une cétone ou un aldéhyde appropriée de formule $\text{R}_6\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ pour donner le composé (I'). Cette réaction est menée



avantageusement dans un solvant inerte à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant utilisé.

SCHEMA XI
(PROCEDE D)



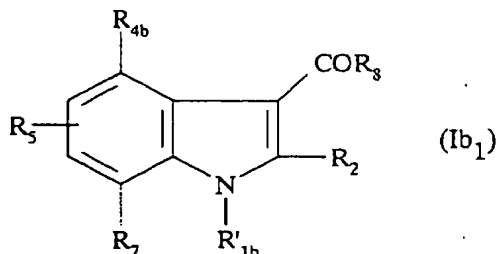
- 5 * $\text{R}'_3 = =\text{CR}_6\text{R}_8$
 * $\text{R}'_1 = \text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ ou $(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$

Les énantiomères des composés de formules (I) et (I') peuvent être obtenus selon les procédés classiques bien connus de l'homme de l'art.

- 10 Parmi les composés de formules (I) et (I') décrits ci-dessus, les composés de formules (Ia) et (Ic) tels que définis précédemment ainsi que les composés de formules (Ib₁) et (Ib₂), (Ib₃) et (I'a) ci-après sont nouveaux et constituent un autre objet de l'invention :

Ces composés sont :

- 15 A/ les composés de formule (Ib₁) :



dans laquelle :

- R'_{1b} représente un groupe de formule -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ou -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ ;
 - 5 - R_{4b} représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF₃, un groupe -OCF₃ ou un (C₁-C₄)alkylthio ;
 - R₂, R₅, R₆, R'₆, R₇, R₈, R₁₀, R₁₁ et R'₁₁ étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I)
- à la condition que :

- 10 1/ lorsque CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ représente le groupe
- CH₂—CH—N—CH₃ ; R_{4b}, R₅ et R₇ sont l'hydrogène et R₂



est l'hydrogène ou le groupe méthyle, alors R₈ est différent du groupe 1-naphtyle

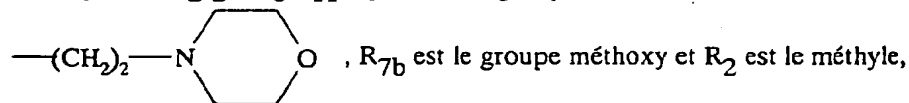
2/ lorsque CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ représente le groupe

—CH₂—CH—N—CH₃ ; R_{4b}, R₅ et R_{7b} sont l'hydrogène et



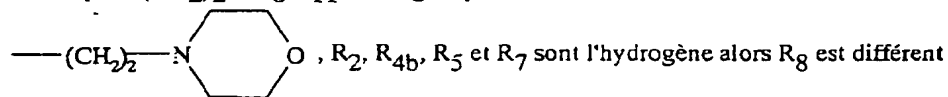
- 15 R₂ est le méthyle, alors R₈ est différent du groupe 1-naphtyle ;

3/ lorsque -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ représente le groupe



R_{4b} et R₅ sont l'hydrogène alors R₈ est différent du groupe 1-naphtyle ;

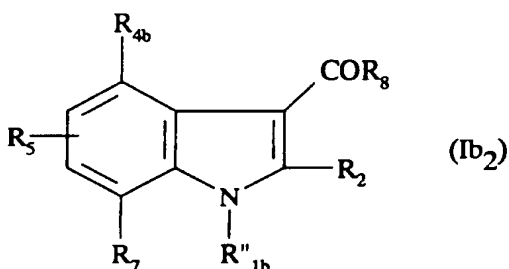
4/ lorsque -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ est le groupe



20

du groupe 1-(4 bromo-naphtyl).

B/ les composés de formule (Ib₂) :

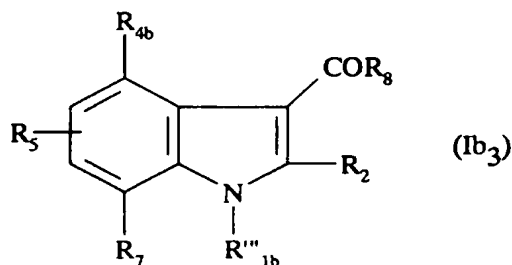


dans laquelle :

- R''_b représente le groupe $-(CH_2)_nZ$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF₃, un groupe -OCF₃ ou un (C₁-C₄)alkylthio ;
- R₂, R₅, R₆, R'₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R'₁₁ étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),

à condition que lorsque Z est le brome, n est 3 ou 4, R_{4b}, R₅ et R₇ sont l'hydrogène et R₂ est un groupe méthyle alors R₈ est différent des groupes 1-naphtyle et 4-méthoxyphényle.

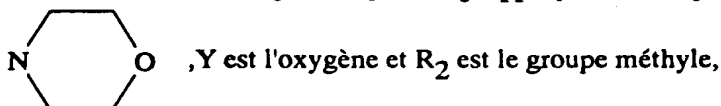
- C/ les composés de formule (Ib₃) :



dans laquelle :

- R'''_{1b} représente un groupe de formule $-CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF₃, un groupe -OCF₃ ou un (C₁-C₄)alkylthio ;
- R₂, R₅, R₆, R'₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R'₁₁ étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),

à la condition que lorsque NR'₆R'₁₁ représente le groupe



R_{4b} et R₅ sont l'hydrogène, alors R₈ est différent des groupes 1-naphtyle, 1-(4-bromonaphtyle), 1-(5,7-dibromo)naphtyle.

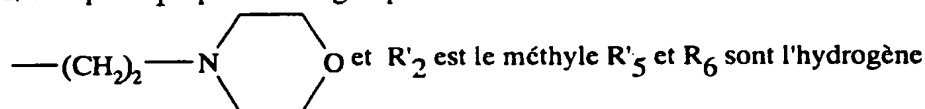
D/ Les composés de formule (I'a) sont les composés de formule (I') tels que définis précédemment ; à la condition que :

1/ lorsque R'₁ représente le groupe :



5 des groupes 1-(4-méthoxy)naphthyle, 1-(4-hydroxy)naphthyle et 9-anthryle,

2/ lorsque R'₁ représente le groupe :



alors R₈ est différent des groupes 1-naphthyle et 1-(4-méthoxy)naphthyle.

10 Parmi ces composés, ceux qui sont particulièrement préférés sont les composés ci-après :

* le 1-(2-(4 morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

15 * le 1-(2-(4 morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromonaphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;

20 * le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1, ij]quinolin-1-yl)naphthalen-1-yl-méthanone ;

* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4 morpholinyl)-éthyl)indole.

25 Les composés utiles pour la préparation de médicaments selon l'invention sont généralement administrés en unité de dosage. Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

30 Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou (I') ayant une affinité élevée pour le récepteur CB₂ humain, caractérisée par une constante d'inhibition K_i inférieure ou égale à 10 nM dans les études de fixation du ligand.

Les composés de formule (I) ou (I') et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,1 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, préférentiellement à des doses journalières de 0,2 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 à 1 000 mg par jour, plus particulièrement de 1 à 500 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Les maladies pour le traitement desquelles les composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés, sont par exemple les maladies autoimmunes, les maladies infectieuses, les maladies allergiques. Plus particulièrement on peut citer, les maladies autoimmunes suivantes : lupus érythémateux disséminé, les maladies du tissu conjonctif ou connectivites, le syndrome de Sjögren's, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrite réactive, la spondylarthrite indifférenciée, la maladie de Behcet's, les anémies autoimmunes hémolytiques. Les maladies allergiques à traiter peuvent être du type hypersensibilité immédiate ou asthme, par exemple. De même les composés et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour traiter les vascularites, les infections parasitaires, l'amylose, les maladies affectant la lignée plasmocytaire.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, ou par inhalation, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées peuvent être choisies en fonction des maladies à traiter ; elles comprennent les formes par voie orale, telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration par inhalation, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale. Les formes d'administration par voie orale, intraveineuse ou par inhalation sont préférées.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange le principe actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou

retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

- 5 Une préparation sous forme de sirop ou d'éllixir peut contenir le principe actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

- 10 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

- 15 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

- 20 Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

- Pour une administration par inhalation on utilise un aérosol contenant par exemple du trioléate de sorbitane ou de l'acide oléique ainsi que du trichlorofluorométhane, du dichlorofluorométhane, du dichlorotétrafluoroéthane ou tout autre gaz propulseur biologiquement compatible.

- 25 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

- 30 Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu, par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,5 à 1 000 mg de principe actif, avantageusement de 1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

- 35 Les compositions susdites peuvent également renfermer d'autres produits actifs utiles pour la thérapeutique souhaitée tels que, par exemple, des corticostéroïdes et des β_2 agonistes.

Grâce à leur très forte affinité pour le récepteur CB₂ humain et à leur grande sélectivité, les composés selon l'invention pourront être utilisés, sous forme radiomarquée comme réactifs de laboratoire.

Par exemple, ils permettent d'effectuer la caractérisation, l'identification et la
5 localisation du récepteur CB₂ humain dans des coupes de tissus, ou du récepteur CB₂ chez l'animal entier par autoradiographie.

Les composés selon l'invention permettent également d'effectuer le tri ou screening des molécules en fonction de leur affinité pour le récepteur CB₂ humain. On opère alors par une réaction de déplacement du ligand radiomarcué, objet de la présente
10 invention de son récepteur CB₂ humain.

Des exemples de composés appropriés aux fins de l'invention sont les composés décrits dans les exemples 1 à 6 ci-après ainsi que les composés figurant dans les tableaux 1 à 5, les composés des exemples 1 à 6 étant également répertoriés dans ces tableaux.

15 Dans les exemples qui vont suivre, les abréviations suivantes sont utilisées :

F : point de fusion

Pd/C : Palladium sur charbon

Pt : Platine

DCM : dichlorométhane

20 THF : tétrahydrofurane

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

AcOEt : acétate d'éthyle

MeOH : méthanol

25 Me : méthyle

iPr : isopropyle

Bu : n-butyle

HCl : acide chlorhydrique

NaCl : chlorure de sodium

30 NaH : hydrure de sodium

SOCl₂ : chlorure de thionyle

AlCl₃ : chlorure d'aluminium

Red-Al : hydrure de bis(2-méthoxyéthoxy)aluminium sodium

MgSO₄ : sulfate de magnésium

35 LiAlH₄ : hydrure d'aluminium et de lithium

NaOH : soude

NH_4Cl : chlorure d'ammonium

éther : éther diéthylique

K_2CO_3 : carbonate de potassium.

$\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{Cl}$: épichlorhydrine

5

EXEMPLE 1 :

1-(2-(4 morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole :

10 A/ 2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole :

On ajoute goutte à goutte une solution de 1,02 g de 2-méthyl-7-méthoxyindole dans 5 ml d'éther à une solution de 2,60 ml de bromure de méthylmagnésium 3,0 M dans l'éther. On dilue dans 6 ml d'éther et on refroidit à 0°C.

Le mélange est agité pendant 1 heure à température ambiante puis refroidi à 0°C.

15 On ajoute goutte à goutte une suspension de chlorure d'acide 4-fluoro 1-naphtoïque dans une solution composée de 6 ml d'éther et de 4 ml de THF au mélange obtenu précédemment.

Le mélange est ensuite agité pendant 16 heures à température ambiante puis 2 heures à reflux.

20 On procède après à une hydrolyse par 50 ml d'eau glacée à laquelle on a ajouté 50 ml d'une solution saturée de NH_4Cl .

Les solvants sont évaporés sous vide et la phase aqueuse est extraite au DCM puis lavée à l'eau. On sèche sur du MgSO_4 .

25 Les solvant sont évaporés puis on purifie le produit obtenu par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant du CH_2Cl_2 .

On obtient 0,48 g du produit du titre ($F = 170^\circ\text{C}$).

B/ 1-(2-(4 morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole :

30 On ajoute 0,28 g d'hydru de sodium (à 60 % dans l'huile) à une solution de 0,67 g du produit obtenu en A/ dans 7 ml de DMF. Le mélange est ensuite agité pendant 10 min. à température ambiante.

On ajoute à ce mélange une suspension de chlorhydrate de 4-(2-chloroethyl)morpholine dans 3 ml de DMF.

35 Le mélange est chauffé pendant 16 heures à 100°C puis versé dans 100 ml d'une solution saturée de NH_4Cl à 0°C. On extrait au DCM, on lave à l'eau, sèche sur du MgSO_4 .

Les solvants sont évaporés puis on purifie par chromatographie sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'AcOEt et de toluène (gradient : 1 : 1 à 6 : 4) et on obtient 0,43 g du composé du titre (F = 175°C).

EXEMPLE 2 :

5 1-(2-(4-morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole :

A/ 2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole :

On procède comme précédemment (Exemple 1, étape A/) mais en utilisant comme chlorure d'acide une suspension de 4-chloro-1-naphtoïque pour former l'indole
10 ci-dessus (F = 184°C).

B/ 1-(2-(4-morpholinyl)ethyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole :

On procède comme précédemment (Exemple 1, étape B/) en utilisant comme produit de départ le produit obtenu à l'étape A/ ci-dessus pour former le composé
15 du titre (F = 149°C).

EXEMPLE 3 :

1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole :

On ajoute 0,13 g de NaH (à 60 % dans l'huile) à une solution de 0,77 g de l'indole préparé à l'étape A/ de l'exemple 2 dans 10 ml de DMF.

20 On agite pendant 10 min. puis on ajoute 0,43 ml de 1-iodopentane et on chauffe le mélange à 100°C pendant 16 heures.

Le mélange est ensuite versé dans 100 ml d'une solution saturée de NH₄Cl à 0°C et extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄ puis purifiée par
25 chromatographie sur gel de silice (éluant = toluène). Le produit cristallise dans un mélange DCM/iPr₂O, F = 112°C.

On obtient 0,34 g du produit du titre. (F = 112°C).

EXEMPLE 4 :

Méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromonaphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine :

30 On ajoute goutte à goutte 20 ml de chlorure d'éthylaluminium à une solution de 4,09 g de (+) -3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-2,3 dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine (obtenu comme dans la préparation 5B du brevet US 4 939 138) et de 5,19 g de chlorure d'acide 5,7-dibromo-1-naphtoïque dans 100 ml de
35 DCM, refroidie à 10°C. Le mélange est ensuite agité pendant 30 min. à 10°C puis versé dans 100 ml d'eau glacée basifiée par une solution de soude à 35 %. On

extrait au DCM, lave à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore les solvants. On obtient après purification, par chromatographie sur gel de silice (éluant éther/hexane 70 : 30). 1,00 g d'un produit moins polaire que l'on dissout dans un minimum d'acétonitrile. On ajoute 2 g d'acide méthane sulfonique préalablement dissout
 5 dans 1 ml d'éther. Les cristaux qui sont obtenus sont filtrés puis recristallisés dans un mélange $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ pour donner finalement 0,37 g du produit du titre ($[\alpha]_D = 82,6^\circ$ (1%, DMF) ; $F = 258^\circ\text{C}$).

EXEMPLE 5 :

(+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6 dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-
 10 ij]quinolin-1-yl)-naphtalen-1-yl-méthanone :

A/ 2-(4-morpholinylcarbonyl)quinoline :

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit dans J. Med. Chem, 26, 986 (1983) en utilisant comme produit de départ l'acide quinaldique.
 (F = 105°C).

15 B/ (+) 2-(4-morpholinylméthyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline :

On ajoute goutte à goutte 101 ml d'une solution de Red-Al 3,4 M dans du toluène à une solution de 16,56 g de l'amide obtenue précédemment dissoute dans 350 ml de toluène.

On chauffe ensuite le mélange à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement
 20 dans un bain de glace, on ajoute au mélange 250 ml d'une solution demi-saturée de sel de Rochelle (tartrate de sodium et de potassium) puis on agite encore pendant 30 min.

On extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche sur MgSO_4 et évapore les solvants.

Après cristallisation dans l'éthanol, on obtient 11,76 g d'un solide jaune que l'on
 25 résoud à l'acide dibenzoyl tartrique comme décrit dans le brevet US 5 109 135.
 (F = 88°C ; $[\alpha]_D = +99^\circ$ (1%, DMF)).

C/ 1-amino-2-(4-morpholinylméthyl)-1,2,3,4 tétrahydroquinoline :

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit dans le brevet US 5 109 135 (préparations 2 et 3) en partant de l'amine obtenue à l'étape précédente. On
 30 utilise ce produit sans purification dans l'étape suivante.

D/ (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6 dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-
 ij]quinolin-1-yl)-naphtalen-1-yl-méthanone :

Ce composé est préparé par réaction de l'hydrazine précédente avec la 4-(1-naphtyl)-2,4 butanedione selon le mode opératoire décrit dans le brevet US 5 109
 35 135 (Exemple 2) suivie d'une salification par l'acide méthane sulfonique dans

l'éther et d'une cristallisation dans l'éthanol. ($[\alpha_D] = + 11,7^\circ$ (1%, DMF); $F = 250^\circ\text{C}$).

EXEMPLE 6 :

Méthane sulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4 morpholinyl)éthyl)indole :

- 5 Ce composé est préparé par réaction du 3-[2-(4 morpholinyl)éthyl]indole (DL. Nelson et al., Adv. Biochem. Psychopharmacol (1993), 37, 337 avec le chlorure de l'acide 1-naphtylcarboxylique en présence de NaH dans le DMF selon le mode opératoire décrit dans le brevet NL 73 08094 (exemple 1). ($F = 187^\circ\text{C}$).

10

TABLEAU 1
Composé de formule Ia
($R_{4a}, R_5, R_{7a} = H$)

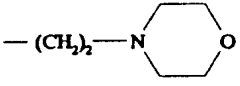
N°	R ₂	R ₈	R _{3a}	Tf (°C)	COMPOSE DECRI DANS	SEL
1	H	1- naphtyl		187	EXEMPLE 6	Méthane- sulfonate

TABLEAU 2
Composés de formule Ib
($R_{1b} = -CHR_9CH_2NR'_6R'_{11}$ avec R_9 et $R_7 - Y-CH_2-$, Y étant lié à la position 7 de l'indole)
(R_{4b} et $R_5 = H$)

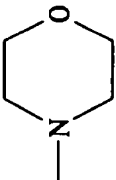
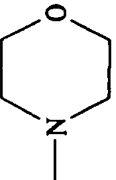
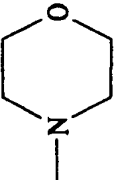
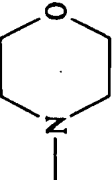
N°	R ₂	R ₈	Y	Isomère optique	NR' ₆ R' ₁₁	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)	Sel
2	CH ₃	1-naphtyl	O	(+)		256-9	US 5 109 135 (Ex 2B)	méthanesulfonate
3	CH ₃	1-(-4-bromonaphtyl)	O	(±)		281-6	US 5 109 135 (Ex 2E)	méthanesulfonate
4	CH ₃	1-(-5,7-dibromonaphtyl)	O	(+)		256-7	US 5 109 135 (Ex 1D)	méthanesulfonate
5	CH ₃	1-naphtyl	CH ₂	(+)		250	EXEMPLE 5	méthanesulfonate

TABLEAU 3
Composés de formule Ib
($R_{1b} = (CH_2)_2NR'_6R'_{11}$ ou $CH_2CHR_{10}NR_6R_{11}$ ou $(CH_2)_nZ$)
(R_{4b} et $R_5 = H$)

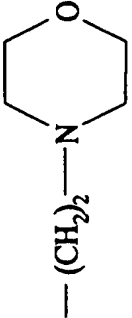
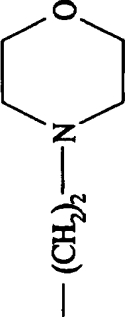

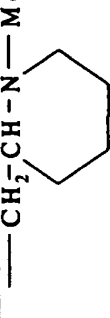
N°	R ₂	R ₈	R ₇	R _{1b}	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)
6	CH ₃	1-naphtyl	OCH ₃		225-7	US 5 013 837 (Ex 2AO)
7	H	1-(4-bromonaphtyl)	H		164-6	US 5 013 837 (Ex 2AW)
8	H	1-naphtyl	H		134-6	EP 444 451 (Ex 2P)
9	CH ₃	1-naphtyl	H		140-1	EP 444 451 (Ex 2R)

TABLEAU 3 (suite) :

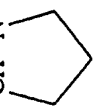
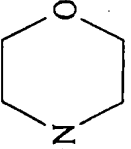
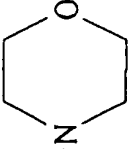
N°	R ₂	R ₈	R ₇	R _{1b}	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)
10	CH ₃	1-naphtyl	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}-\text{Me}$ 	110-2	EP 444 451 (Ex 2Q)
11	CH ₃	1-(4-fluoronaphtyl)	OCH ₃	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-$ 	175	EXEMPLE 1
12	CH ₃	1-(4-chloronaphtyl)	OCH ₃	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}-$ 	149	EXEMPLE 2
13	CH ₃	1-naphtyl	H	(CH ₂) ₃ Br	115-6	EP 171 037 (Ex 7F)
14	CH ₃	1-(4-chloronaphtyl)	OCH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	112	EXEMPLE 3
15	CfH ₃	4-méthoxyphényl	H	(CH ₂) ₄ Br	83-6	EP 171 037 (Ex 7E)

TABLEAU 4
Composé de formule Ic
(R_{1c} représente un groupe -CHR₉CH₂NR'₆R'₁₁ dans lequel R₉ forme avec R₇ un groupe -Y-CH₂- avec Y lié à la position 7 du cycle indole)

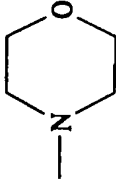
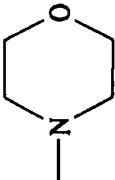
N°	R ₂	R ₈	Y	NR' ₆ R' ₁₁	Ti (°C)	COMPOSE DECRIE DANS	SEL	ISOMERE
16	CH ₃	1-(5,7-diBrnaphyl)	O		258	EXEMPLE 4	méthane- sulfonate	(-)

TABLEAU 5
Composés de formule (I')
(R'₃ représente un groupe = CR₆R₈ et R'₁ un groupe -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁)
(R'₅ et R₆ = H)

N°	R' ₂	R ₈	NR' ₆ R' ₁₁	Tf (°C)	Composé décrit dans le brevet n° (exemple)	SEL
17	H	1-(4-OCH ₃ naphthyl)		249-51	US 5 292 736 (Ex 8)	-
18	CH ₃	1-naphthyl	"	282-4	US 5 292 736 (Ex 10)	HCl
19	CH ₃	1-(4-OCH ₃ naphthyl)	"	265-7	US 5 292 736 (Ex 16)	HCl
20	H	1-(4-OH naphthyl)	"	219-21	US 5 292 736 (Ex 19)	HCl
21	H	9-anthryl	"	170-2	US 5 292 736 (Ex 20)	-

Tests biochimiques

* On a montré qu'à des concentrations nanomolaires, des composés selon l'invention tels que le méthane sulfonate de 3-(4-morpholinyl méthyl)-5-méthyl-6-(1-naphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3-de]-1,4-benzoaxine et le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole sont capables d'augmenter sensiblement le taux de synthèse d'ADN de cellules B humaines costimulées avec des anticorps anti-Ig (augmentation d'environ 40 % de l'absorption de la thymidine).

Lorsque l'on a utilisé l'antagoniste sélectif du récepteur CB₁ (SR 141716A) dans un large domaine de concentration en même temps que le composé CP 55940 (ou Δ⁹-THC ou WIN 55212-2) à 10⁻⁹ M, on n'a observé aucun effet de blocage.

. On a pu observer le même phénomène, c'est-à-dire une augmentation de la croissance des cellules B, en utilisant une autre voie d'activation, consistant à stimuler les cellules B humaines par mise en contact de l'antigène CD 40 avec des anticorps monoclonaux présentés par des cellules L CD W32.

Les composés selon l'invention (I) et (I') et leurs sels éventuels ont montré une affinité *in vitro* de 30 à 1 000 fois supérieure pour les récepteurs aux cannabinoïdes humains périphériques (CB₂) que pour les récepteurs humains centraux (CB₁), exprimés dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Les essais de liaison par affinité (binding) ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Devane et al. (Molecular Pharmacology, (1988), 34, 605-613), avec des membranes issues de lignée cellulaires dans lesquelles les récepteurs CB₁ et CB₂ ont été exprimés (Munro et al. Nature, (1993), 365-561-565).

Les composés préférés sont les composés suivants :

- * 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;
- * méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4-morpholinyl)éthyl) indole ;
- * 2-méthyl-1-[2-(1-méthyl-2-pipéridinyl)méthyl]-3-(1-naphtyl) indole ;
- * méthane sulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinolin-1-yl)-naphtalen-1-yl-méthanone ;
- * 4-[2-[1-[(1-naphtyl)méthylène]-1-méthylindèn-3-yl]éthyl]morpholine ;
- * 4-[2-[1-[1-(4-méthoxynaphtyl)méthylène]-1-méthyl-indèn-3-yl]éthyl]morpholine ;
- * 4-[2-[1-[(9-anthryl)méthylène]-1H-indèn-3-yl]éthyl]morpholine.

Un composé particulièrement préféré est le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxyindole dont l'affinité pour le récepteur CB₁ est de 4 600 nM et pour le récepteur CB₂ est de 4 nM.

D'autre part les composés selon l'invention se comportent *in vitro* comme des agonistes spécifiques des récepteurs humains aux cannabinoïdes CB₂ versus CB₁, exprimés dans des cellules CHO. En effet, en se liant spécifiquement aux récepteurs CB₂, ils diminuent la production d'AMPc stimulée par de la forskoline et ce en inhibant l'adénylate cyclase. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Matsuda et al. (Nature. 1990, 346. 561-564).

A titre d'exemple, pour le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ; on a calculé les concentrations inhibitrices à 50 % de l'adénylate cyclase IC₅₀ suivantes :

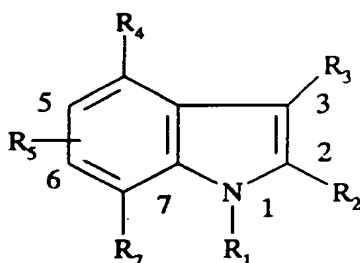
IC₅₀ = 0,3 à 1 nM pour CB₂.

IC₅₀ = 1 μ M pour CB₁.

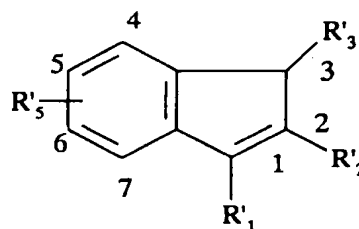
Les composés selon l'invention possèdent également une affinité *in vivo* pour les récepteurs aux cannabinoïdes présents au niveau de la rate de souris lorsqu'ils sont administrés par voie intrapéritonéale ou orale. Les essais ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Rinaldi-Carmona et al., (Life Sciences, 1995, 56, 1941-1947).

REVENDICATIONS

1. Utilisation des agonistes spécifiques du récepteur CB₂ humain pour la préparation des médicaments immunomodulateurs.
- 5 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB₂ humain sont les composés de formules (I) ou (I') ci-après :



(I)



(I')

10

dans lesquelles :

- R₁ représente un groupe choisi parmi les groupes -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ; -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ ; -CHR₉CH₂NR'₆R'₁₁ ; -(CH₂)_nZ et -COR₈ ;
- R'₁ représente le groupe -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ou le groupe -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ ;
- 15 - R₂ et R'₂ représentent l'hydrogène, un halogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₃ représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle ou un groupe choisi parmi les groupes -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ; -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ ou -COR₈ ;
- R'₃ représente le groupe = CR₆R₈ ;
- R₄ a l'une des significations données pour R₅ ou représente un groupe -COR₈ ;
- 20 - R₅ représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF₃, un groupe -OCF₃, un (C₁-C₄)alkylthio ;
- R'₅ a l'une des significations données pour R₅ et est en position 5 ou 6 du cycle indène ;
- R₆ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
- 25 - R'₆ représente un (C₁-C₄)alkyle ;
- R₇ a l'une des significations données pour R₅ ou bien R₇ et R₉ constituent ensemble un groupe -Y-CH₂- lié au cycle indole en position 7 par le groupe Y ;
- R₈ représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C₁-C₄)alkyle ou un (C₁-C₄)alcoxy ; un polycycle choisi

- parmi un napht-1-yle, un napht-2-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-1-yle, un 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, ou un imidazol-1-yle ;
- 5 R₁₀ et R₁₁ ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes -CH₂-O-CH₂-CR₁₂R₁₃- et -(CH₂)_p-CR₁₂R₁₃-, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R₁₂ et R₁₃ est lié à l'atome d'azote ;
- 10 - R'₁₁ représente un (C₁-C₄)alkyle
ou bien R'₁₁ et R'₆ constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle ; pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle ;
- R₁₂ et R₁₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou
- 15 un (C₁-C₄)alkyle ;
- n est 2, 3, 4 ou 5 ;
- p est 2 ou 3 ;
- Z représente le groupe méthyle ou un atome d'halogène ;
- Y représente le groupe méthylène ou l'atome d'oxygène ;
- 20 à la condition que dans la formule (I) un et un seul des substituants R₁, R₃ ou R₄ représente le groupe -COR₈ et que :
- * lorsque R₁ représente -COR₈, alors R₃ représente le groupe -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ou le groupe -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ et R₄ a l'une des significations données pour R₅ ;
- 25 * lorsque R₃ représente -COR₈, alors R₁ représente un groupe choisi parmi les groupes -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ; CHR₉CH₂NR'₆R'₁₁ ; -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ ou -(CH₂)_nZ ; R₄ a l'une des significations données pour R₅ et au moins l'un des groupes R₄, R₅ et R₇ représente l'hydrogène ;
- * lorsque R₄ représente -COR₈, alors R₁ représente un groupe choisi parmi
- 30 les groupes -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ; -CHR₉CH₂NR'₆R'₁₁ ; -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁ ou -(CH₂)_nZ et R₃ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle, et leurs sels pharmaceutiques acceptables.

3. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB₂ humain sont les composés de formules (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles R₂ ou R'₂ représente l'hydrogène ou le groupe méthyle.
- 5 4. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB₂ humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles R_g représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ;
- 10 un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle.
5. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB₂ humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles R₅ ou R'₅ représente l'hydrogène.
- 15 6. Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB₂ humain sont les composés de formule(s) (I) ou (I') selon la revendication 2, dans lesquelles -NR'₆R'₁₁ représente un groupe morpholin-4-yle.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB₂ humain sont les composés de formule (I), dans laquelle :
- 20 - R₂ représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_g représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe imidazol-1-yle ; un groupe napht-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un
- 25 groupe benzofur-7-yle.
- R₅ représente l'hydrogène ;
- -NR'₆R'₁₁ représente un groupe morpholin-4-yle ;
- R₁, R₃, R₄ et R₇ étant tels que définis.
- 30 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB₂ humain sont les composés de formule (I'), dans laquelle :
- R'₂ représente l'hydrogène ou le groupe méthyle ;
- R_g représente un groupe napht-1-yle non substitué ou substitué en position 4
- 35 par un fluor, un chlore, un brome, un méthyle, un cyano, un méthoxy, un groupe

imidazol-1-yle ; un groupe naphth-2-yle ; un groupe benzofur-4-yle ou un groupe benzofur-7-yle ;

- R₅ représente l'hydrogène ;

- -NR₆R₁₁ représente un groupe morpholin-4-yle ;

5 - R₁ et R₃ étant tels que définis.

9. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les agonistes spécifiques du récepteur CB₂ humain sont les composés ci-après :

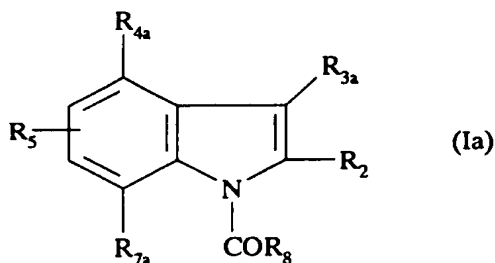
* le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

10 * le 1-(2-(4-morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole, et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10. Composés de formule Ia :

15



dans laquelle :

- R_{3a} représente le groupe -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁ ou le groupe -(CH₂)₂NR₆R₁₁ ;

20 - R_{4a} représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF₃, un groupe -OCF₃ ou un (C₁-C₄)alkylthio ;

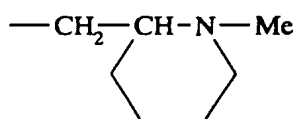
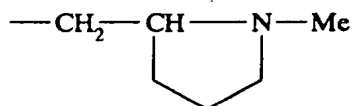
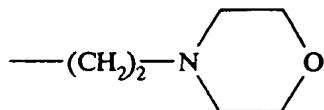
- R_{7a} représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF₃, un groupe -OCF₃ ou un (C₁-C₄)alkylthio ;

- R₂, R₅, R₈ sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

25 Les dérivés d'indole de formule (Ia) préférés sont les composés dans lesquels :

- R₂ est l'hydrogène ou un groupe méthyle ;

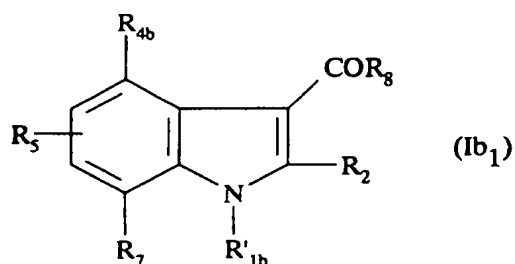
- R_{3a} est l'un des groupes ci-après :



– R_{4a} , R_5 , R_{7a} sont chacun l'hydrogène et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

11. Composés de formule (Ib₁) :

5



dans laquelle :

- R'_{1b} représente un groupe de formule $\text{---CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ ou $\text{---}(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un (C₁–C₄)alkyle, un (C₁–C₄)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe ---CF_3 , un groupe ---OCF_3 ou un (C₁–C₄)alkylthio ;
- R_2 , R_5 , R_6 , R'_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} et R'_{11} étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I)

15 à la condition que :


1/ lorsque $\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ représente le groupe

$\text{---CH}_2\text{---CH---N---CH}_3$, R_{4b} , R_5 et R_7 sont l'hydrogène, R_2 est l'hydrogène



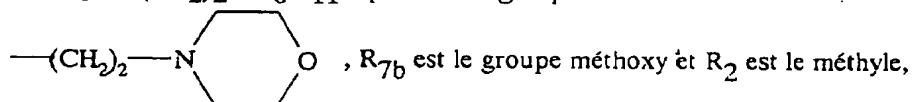
ou le groupe méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle

2/ lorsque $\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ représente le groupe
 $\text{—CH}_2\text{—CH—N—CH}_3$; R_{4b} , R_5 et R_{7b} sont l'hydrogène et



R_2 est le méthyle, alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

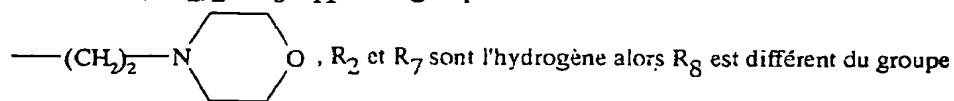
3/ lorsque $\text{—(CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ représente le groupe



5

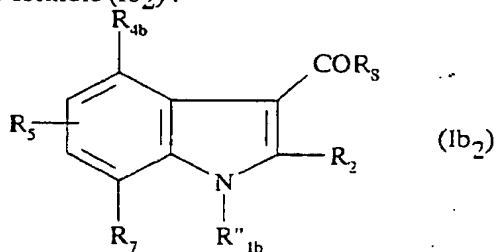
R_{4b} et R_5 sont l'hydrogène alors R_8 est différent du groupe 1-naphtyle ;

4/ lorsque $\text{—(CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$ est le groupe



1-(4bromo-naphtyl).

10 12. Composés de formule (Ib_2) :

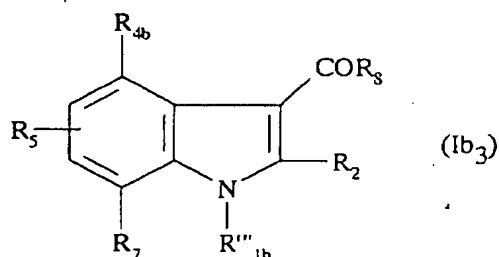


dans laquelle :

- R_{1b} représente le groupe $\text{—(CH}_2)_n\text{Z}$;
- R_{4b} représente l'hydrogène, un $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ alkyle, un $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ alcoxy, un atome d'halogène, un groupe —CF_3 , un groupe —OCF_3 ou un $(\text{C}_1\text{—C}_4)$ alkylthio ;
- R_2 , R_5 , R_6 , R'_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} et R'_{11} étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),

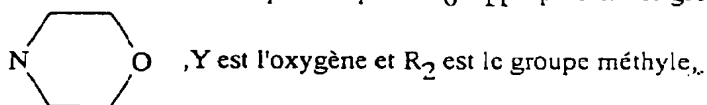
à condition que lorsque Z est le brome, n est 3 ou 4, R_{4b} , R_5 et R_7 sont l'hydrogène et R_2 est un groupe méthyle alors R_8 est différent des groupes 1-naphtyle et 4-méthoxyphényle.

20

13 Composés de formule (Ib₃) :

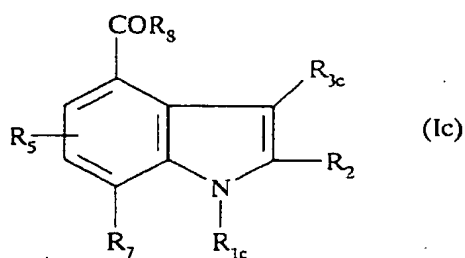
dans laquelle :

- 5 - R'_{1b} représente un groupe de formule -CHR₉CH₂NR'₆R'₁₁ ;
 - R_{4b} représente l'hydrogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un atome d'halogène, un groupe -CF₃, un groupe -OCF₃ ou un (C₁-C₄)alkylthio ;
 - R₂, R₅, R₆, R'₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R'₁₁ étant tels que définis précédemment pour les composés de formule (I),
 10 à la condition que lorsque NR'₆R'₁₁ représente le groupe



R_{4b} et R₅ sont l'hydrogène, alors R₈ est différent des groupes 1-naphtyle, 1-(4-bromonaphtyle), 1-(5,7-dibromo)naphtyle.

15 14. Composés de formule (Ic) :



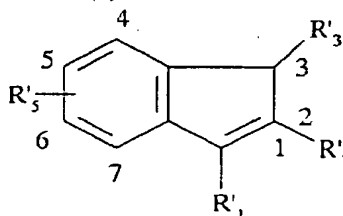
dans laquelle :

- R_{1c} représente un groupe de formule -CH₂CHR₁₀NR₆R₁₁, -(CH₂)₂NR'₆R'₁₁,
 20 -CHR₉CH₂NR'₆R'₁₁ ou -(CH₂)_nZ ;
 - R_{3c} représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₂, R₅, R₇, R₈ sont tels que définis précédemment pour les composés de formule (I).

Les dérivés d'indole de formule (Ic) préférés sont les composés dans lesquels :

- R_{3C} et R_5 représentent chacun l'hydrogène ;
- R_{1C} , R_2 , R_7 , R_8 étant tels que définis précédemment.

5 15. Composés de formule (I')



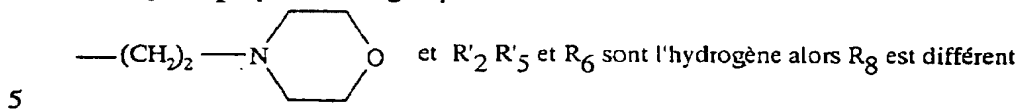
dans laquelle :

- R'_1 représente le groupe $-\text{CH}_2\text{CHR}_{10}\text{NR}_6\text{R}_{11}$ ou le groupe $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}'_6\text{R}'_{11}$;
- 10 - R'_2 représente l'hydrogène, un halogène ou un (C_1-C_4) alkyle ;
- R'_3 représente le groupe $=\text{CR}_6\text{R}_8$;
- R'_5 est en position 5 ou 6 du cycle indène et représente l'hydrogène, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un atome d'halogène, un groupe $-\text{CF}_3$, un groupe $-\text{OCF}_3$, un (C_1-C_4) alkylthio ;
- 15 - R_6 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4) alkyle ;
- R'_6 représente un (C_1-C_4) alkyle ;
- R_8 représente un phényle substitué une à quatre fois par un substituant choisi parmi : un halogène, un (C_1-C_4) alkyle ou un (C_1-C_4) alcoxy ; un polycycle choisi
- 20 1,2,3,4-tétrahydronapht-5-yle, un anthryle, un benzofuryle, un benzothièn-2-yle, un benzothièn-3-yle, un 2-,3-,4-, ou 8-quinolyle, lesdits polycycles étant non substitués ou substitués une ou deux fois par un substituant choisi parmi : un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un (C_1-C_4) alkylthio, un halogène, un cyano, un hydroxyle, un trifluorométhyle, ou un imidazol-1-yle ;
- 25 R_{10} et R_{11} ensemble représentent un groupe choisi parmi les groupes $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CR}_{12}\text{R}_{13}-$ et $-(\text{CH}_2)_p-\text{CR}_{12}\text{R}_{13}-$, dans lesquels l'atome de carbone substitué par R_{12} et R_{13} est lié à l'atome d'azote ;
- R'_{11} représente un (C_1-C_4) alkyle
- ou bien R'_{11} et R'_6 constituent avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un groupe
- 30 choisi parmi les groupes morpholin-4-yle, thiomorpholin-4-yle, pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle ;

– R_{12} et R_{13} représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un (C_1-C_4) alkyle ;

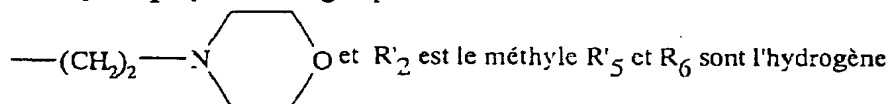
à la condition que :

1/ lorsque R'_1 représente le groupe :



des groupes 1-(4-méthoxy)naphthyle, 1-(4-hydroxy)naphthyle et 9-anthryle,

2/ lorsque R'_1 représente le groupe :



alors R_8 est différent des groupes 1-naphthyle et 1-(4-méthoxy)naphthyle.

10

16. Composés de formules (Ia), (Ib₁), (Ib₂), (Ib₃) et (Ic), caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi les composés ci-après :

* le 1-(2-(4 morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-fluoro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

15 * le 1-(2-(4 morpholinyl)éthyl)-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

* le 1-n-pentyl-2-méthyl-3-(4-chloro-1-naphtylcarbonyl)-7-méthoxy indole ;

* le méthanesulfonate de (-)-3-(4-morpholinylméthyl)-5-méthyl-7-(5,7-dibromonaphtylcarbonyl)-2,3-dihydropyrrolo[1,2,3,-de]-1,4-benzoxazine ;

20 * le méthanesulfonate de (+) (2-méthyl-4-(4-morpholinylméthyl)-5,6-dihydro-4H-pyrrolo[3,2,1, ij]quinolin-1-yl)naphthalen-1-yl-méthanone ;

* le méthanesulfonate de 1-(1-naphtylcarbonyl)-3-(2-(4 morpholinyl)éthyl)indole.

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-17 et R.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

Après l'accomplissement de la procédure prévue par les textes rappelés ci-dessus, le brevet est délivré. L'Institut National de la Propriété Industrielle n'est pas habilité, sauf dans le cas d'absence **manifeste** de nouveauté, à en refuser la délivrance. La validité d'un brevet relève exclusivement de l'appréciation des tribunaux.

L'I.N.P.I. doit toutefois annexer à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention. Ce rapport porte sur les revendications figurant au brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ÉTABLISSEMENT DU PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

- ☒ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.
- ☐ Le demandeur a maintenu les revendications.
- ☒ Le demandeur a modifié les revendications.
- ☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- ☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.
- ☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITÉS DANS LE PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.
- ☒ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.
- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.
- ☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

2735774

N° d'enregistrement national : 95 07438

N° de publication :

1.ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION	
Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)	Revendications du brevet concernées
NEANT	
<p align="center">2.ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 7, 14 Février 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 71070e, KAMINSKI, N.E. 'Evidence for a cannabinoid receptor in immunomodulation by cannabinoid compounds.' & ADV. EXP. MED. BIOL., vol. 335, 1993 pages 115-120,</p> <p>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 351, 1992 WASHINGTON US, pages 124-135, TH.E.D'AMBRA ET AL. 'Conformationnally restrained analogues of pravadoline: ...'</p> <p>US-A-5 081 122 (STERLING DRUG INC.)</p> <p>EP-A-0 444 451 (STERLING DRUG INC.)</p> <p>US-A-5 013 837 (STERLING DRUG INC.)</p>	
3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES	
Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)	Revendications du brevet concernées
NEANT	